



SKRIPSI – TK141581

**PENGARUH KADAR H_2O TERLARUT DALAM KARBON
DIOKSIDA SUPERKRITIS TERHADAP PEMBENTUKAN
KOMPLEKS INKLUSI KETOPROFEN- β -
CYCLODEXTRIN**

Oleh:

**Joshua Goenawan
NRP. 2311 100 022**

Dosen Pembimbing

**Dr. Ir. Sumarno, M.Eng.
NIP. 1964 06 08 1991 02 1001
Prida Novarita T., S.T., M.T.
NIP. 2300 20 14 05 001**

**JURUSAN TEKNIK KIMIA
FAKULTAS TEKNOLOGI INDUSTRI
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA 201**



FINAL PROJECT – TK141581
THE EFFECTS OF DISSOLVED H₂O CONTENT IN
SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE TO THE
INCLUSION COMPLEXES FORMATION OF
KETOPROFEN/ β -CYCLODEXTRIN

By:
Joshua Goenawan
NRP. 2311 100 022

Advisor
Dr. Ir. Sumarno, M.Eng.
NIP. 1964 06 08 1991 02 1001
Prida Novarita T., S.T., M.T.
NIP. 2300 20 14 05 001

CHEMICAL ENGINEERING DEPARTMENT
FACULTY OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY
SEPULUH NOPEMBER INSTITUTE OF TECHNOLOGY
SURABAYA 2015

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH KADAR H₂O TERLARUT DALAM KARBON DIOKSIDA SUPERKRITIS TERHADAP PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI KETOPROFEN – β - CYCLODEXTRIN

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
Sarjana Teknik pada Program Studi S-1 Jurusan Teknik Kimia
Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya

Oleh:

Joshua Goenawan

NRP 2311 100 022

Disetujui oleh Tim Penguji Tugas Akhir :

1. Dr. Ir. Sumarno, M.Eng.

 (Pembimbing I)


2. Prida Novarita T., S.T. M.T.

 (Pembimbing II)

3. Prof. Dr. Ir. Mahfud, DEA.

 (Penguji I)

4. Dr. Yeni Rahmawati, S.T., M.T.

 (Penguji II)

5. Hikmatun N., S.T. MSc. Ph.D.

 (Penguji III)



Surabaya

Juli, 2015

PENGARUH KADAR H₂O TERLARUT DALAM KARBON DIOKSIDA SUPERKRITIS TERHADAP PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI KETOPROFEN- β - CYCLODEXTRIN

Nama : Joshua Goenawan (2311 100 022)
Jurusan : Teknik Kimia FTI-ITS
Dosen pembimbing : 1. Dr. Ir. Sumarno, M.Eng
2. Prida Novarita T., S.T., M.T

ABSTRAK

Obat yang dikonsumsi secara oral banyak digunakan untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit dikarenakan kemudahan dalam mengkonsumsinya, fleksibilitas desain obat sesuai dosis yang digunakan, dan resiko kemandulan yang rendah. Ketoprofen merupakan salah satu jenis obat yang dikonsumsi secara oral. Ketoprofen termasuk dalam golongan *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Laju disolusi dapat ditingkatkan dengan pembentukan kompleks inklusi ketoprofen dalam β -cyclodextrin menggunakan karbon dioksida superkritis yang mengandung H₂O terlarut. Tujuan dari penelitian ini adalah mempelajari pengaruh kadar H₂O terlarut dalam karbon dioksida superkritis terhadap persentase kompleks inklusi ketoprofen - β -cyclodextrin yang terbentuk dan karakteristik kinerja obat. Penelitian ini diawali dengan membuat campuran ketoprofen - β -cyclodextrin dengan perbandingan berat 1:5 kemudian campuran disaturasi dengan karbon dioksida superkritis yang mengandung H₂O terlarut pada berbagai suhu penjuhan (30-50 °C) dan tekanan penjuhan 130 bar serta suhu inklusi 50 °C pada berbagai tekanan inklusi (150-200 bar) . Saturasi dilakukan selama \pm 2 jam disertai dengan

pengadukan. Beberapa metode analisis seperti *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *Drug Release* dan *Drug Loading* akan digunakan untuk mempelajari karakter dari kompleks inklusi. Persentase kompleks inklusi yang dihasilkan sebesar 90,45% - 100%. Hasil uji *drug release* menghasilkan persentase ketoprofen terlarut sebesar 79,85%-99,98% pada berbagai kadar air terlarut dalam CO₂ superkritis dan berbagai tekanan inklusi.

Kata kunci : ketoprofen, *cyclodextrin*, kompleks inklusi, karbon dioksida, superkritis, air

THE EFFECTS OF DISSOLVED H₂O CONTENT IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE TO THE INCLUSION COMPLEXES FORMATION OF KETOPROFEN/ β -CYCLODEXTRIN

Name : Joshua Goenawan (2311 100 022)
Department : Chemical Engineering FTI ITS
Advisor : 1. Dr. Ir. Sumarno, M.Eng
2. Prida Novarita T., S.T., M.T

ABSTRACT

Oral ingestion drugs are widely used to cure various types of disease due to its ease of consuming the drug, flexibility in the design of dosage form, and least sterility constraints. Ketoprofen is one type of drug that is taken orally. Ketoprofen is a Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) which has low solubility in water. The dissolution rate can be increased by making inclusion complex of ketoprofen in β -cyclodextrin with supercritical fluid (SCF) technology. The goals of this research are to study the influence of H₂O concentration in the supercritical carbondioxide to the percentage of ketoprofen - β -cyclodextrin inclusion complex and the performance characteristic of the drug. This research begins with making a mixture of ketoprofen - β -cyclodextrin by manually mixing them with the weight ratio 1:5 then it is saturated by supercritical carbondioxide at various saturation temperatures (30-50 °C) and the saturation pressure of 130 bar with the temperature of inclusion at 50 °C on various inclusion pressures (150-200 bar) for about 2 hours and mixed continuously. The materials were characterized by Differential Scanning Calorimetry (DSC), drug

loading, and drug release techniques. The percentage of the inclusion complexes are 90,45% - 100%. The percentage recovery of ketoprofen are 71,59%-99,43% and the percentage drug released of ketoprofen are 79,85%-99,98% on various water content in supercritical CO₂ and various inclusion pressures.

Keywords : ketoprofen, cyclodextrin, inclusion complex, carbon dioxide, supercritical fluid (SCF), water

KATA PENGANTAR

Segala puji, syukur, dan hormat saya panjatkan kepada Tuhan YME atas kasih karunia, damai sejahtera dan berkat anugerah penyertaan-Nya sehingga saya dapat menulis dan telah menyelesaikan laporan skripsi yang berjudul “ **PENGARUH KADAR H₂O TERLARUT DALAM KARBON DIOKSIDA SUPERKRITIS TERHADAP PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI KETOPROFEN- β -CYCLODEXTRIN** ”. Dalam penyusunan laporan ini, penulis banyak mendapat bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung dari beberapa pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Tri Widjaja, M.Eng. selaku Kepala Jurusan S1 Teknik Kimia FTI – ITS.
2. Bapak Dr. Ir. Sumarno, M.Eng. selaku Dosen Pembimbing I dan selaku Kepala Laboratorium Teknologi Material. Ibu Prida Novarita T., S.T., M.T. selaku Dosen Pembimbing II atas bimbingan dan arahan yang sudah diberikan.
3. Bapak Prof. Dr. Ir. Mahfud, DEA, ibu Dr. Yeni Rahmawati, S.T., M.T, dan ibu Hikmatun Ni'mah, S.T. MSc.Eng PhD selaku Dosen Penguji yang telah banyak memberikan saran, kritikan, dan masukan dari tahap proposal skripsi, poster paper, hingga seminar skripsi.
4. Bapak Setiyo Gunawan, S.T, Ph.D, selaku Sekretaris Jurusan Teknik Kimia FTI-ITS.
5. Bapak dan Ibu Dosen pengajar dan seluruh karyawan Jurusan Teknik Kimia FTI-ITS.
6. Orang tua dan seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayang kepada kami.
7. Teman-teman Polymer's Crew yang telah memberikan bantuan dan keceriaan dalam pengerjaan laporan skripsi ini.
8. Teman-teman K-51 yang telah memberikan bantuan selama pengerjaan skripsi ini.

9. Bapak dan Ibu Dosen pengajar dan seluruh laboran Jurusan Teknik Kimia Universitas Surabaya atas segala bantuannya.

Akhir kata semoga laporan ini dapat bermanfaat untuk sekarang dan masa yang akan datang. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan laporan ini masih banyak terdapat kekurangan, sehingga saran dan kritik yang membangun dari pembaca sangat diperlukan.

Surabaya, 14 Juli 2015

Penyusun

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	
Abstrak	i
Abstract	iii
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	ix
Daftar Tabel	xii
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Perumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
I.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID)	5
II.2 Ketoprofen	5
II.3 <i>Cyclodextrin</i>	6
II.4 Kompleks Inklusi	7
II.5 Fluida Superkritis	8
II.6 Kelarutan H ₂ O dalam CO ₂ Superkritis	12
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
III.1 Variabel Penelitian	13
III.2 Bahan Penelitian	13
III.3 Peralatan Penelitian	13
III.4 Prosedur Penelitian	14
III.5 Blok Diagram Penelitian	16
III.6 Karakterisasi Hasil	16
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
IV.1 Kadar Air Terlarut dalam CO ₂ Superkritis	23
IV.2 Karakterisasi dengan Metode <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) terhadap Produk Hasil Inklusi	25
IV.3 Karakterisasi Produk Inklusi Berdasarkan Hasil Uji <i>Drug Loading</i>	30

IV.4 Karakterisasi Produk Inklusi Berdasarkan Hasil Uji <i>Drug Release</i>	33
IV.5 Karakterisasi Produk Inklusi Berdasarkan Hasil Uji SEM	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
V.1 Kesimpulan.....	40
V.2 Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA.....	xiii
DAFTAR NOTASI	xvi
APENDIKS A.....	A-1
APENDIKS B.....	B-1
APENDIKS C.....	C-1
APENDIKS D.....	D-1

DAFTAR TABEL

Tabel II.5.1	Perbandingan Properti <i>Supercritical Fluid</i> dengan Gas dan Liquid	8
Tabel IV.1.1	Kelarutan Air dalam Karbondioksida pada tekanan 130 bar dan berbagai temperatur	24
Tabel IV.2.1.1	Persentase Kompleks Inklusi yang Terbentuk	28
Tabel IV.3.1	Persentase <i>Drug Loading</i> dari Produk Inklusi	31
Tabel IV.4.1	Hasil Penentuan Laju Disolusi Kompleks Inklusi Ketoprofen - β - <i>Cyclodextrin</i> Setelah 45 Menit	35
Tabel D.1	Kelarutan Air dalam Karbondioksida pada Tekanan 130 bar dan Berbagai Temperatur	D-1

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.2.1.	Struktur Ketoprofen	5
Gambar II.3.1.	Struktur β -Cyclodextrin	6
Gambar II.4.1.	Pembentukan Kompleks Inklusi	7
Gambar II.5.1.	Diagram PVT Karbon dioksida Murni	9
Gambar II.5.2.	Diagram Fase Karbon dioksida Murni	9
Gambar II.5.3.	Perbandingan Properti Fluida Superkritis dengan Gas dan Liquid	11
Gambar II.6.1	Kadar Air Terlarut dalam CO ₂	12
Gambar III.3.1.	Peralatan Pembentukan Kompleks Inklusi Obat-Polimer-Air dengan Teknik <i>Supercritical Fluid</i>	14
Gambar IV.1.1.	Kelarutan Air dalam Karbondioksida pada Berbagai Tekanan dan Temperatur	24
Gambar IV.2.1.	Termogram DSC dari β -Cyclodextrin Murni	25
Gambar IV.2.2.	Termogram DSC dari Ketoprofen Murni	26
Gambar IV.2.3.	Termogram DSC dari Sampel dengan Tekanan Inklusi 190 bar dan Tekanan Inklusi 200 bar pada Temperatur Saturasi Tetap 30 °C	27
Gambar IV.2.1.1	Persentase Kompleks Inklusi yang Terbentuk Terhadap Tekanan Inklusi pada Tiap Temperatur Saturasi yang Berbeda	29
Gambar IV.3.1	Persentase <i>Drug Loading</i> Terhadap Tekanan Inklusi	31
Gambar IV.3.2	Kelarutan Ketoprofen Dalam CO ₂ Superkritis terhadap Tekanan	32
Gambar IV.4.1	Persentase Ketoprofen Terlarut terhadap Waktu Disolusi	34

Gambar IV.5.1	Hasil Analisa SEM (a) β -Cyclodextrin Murni dan (b) Ketoprofen Murni dengan Perbesaran 1000x	36
Gambar IV.5.2	Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Kondisi Operasi Tekanan Inklusi 160 bar dengan Temperatur Saturasi 30 °C dengan Perbesaran 3200x	37
Gambar IV.5.3	Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Kondisi Operasi Tekanan Inklusi 160 bar (a) Temperatur Saturasi 30 °C dan (b) Temperatur Saturasi 50 °C dengan Perbesaran 1000x	39
Gambar A.1.	Kurva Kalibrasi Ketoprofen Didalam Larutan Etanol-Aquadest 1:1	A-3
Gambar B.1.	Kurva Kalibrasi Ketoprofen didalam Larutan <i>Buffer Phosphate</i> pH 7,4	B-3
Gambar C.1.	Pola DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>) kompleks inklusi ketoprofen - β -Cyclodextrin pada 180 bar temperatur saturasi 30 °C	C-1
Gambar C.2.	Pola DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>) kompleks inklusi ketoprofen - β -Cyclodextrin pada 180 bar temperatur saturasi 35 °C	C-1
Gambar C.3.	Pola DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>) kompleks inklusi ketoprofen - β -Cyclodextrin pada 180 bar temperatur saturasi 40 °C	C-2
Gambar C.4.	Pola DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>) kompleks inklusi ketoprofen - β -Cyclodextrin pada 180 bar temperatur saturasi 45 °C	C-2
Gambar C.5.	Pola DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>) kompleks inklusi	

	ketoprofen - β -Cyclodextrin pada 180 bar temperatur saturasi 50 °C	C-3
Gambar D.1.	Kelarutan Air dalam Karbondioksida pada Tekanan 130 bar dan Berbagai Temperatur	D-1

DAFTAR NOTASI

Cn	Kadar ketoprofen sebenarnya setelah dikoreksi	mg/ml
Cn'	Kadar ketoprofen yang terbaca pada spektrofotometer UV-Vis	mg/ml
Cs	Kadar ketoprofen yang terbaca dari sampel sebelumnya	mg/ml
$\Delta Hm^{\text{produk}}$	Perubahan entalpi saat melting Ketoprofen setelah kompleksasi	J/g
ΔHm^{KP}	Perubahan entalpi saat melting Ketoprofen murni	J/g

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Zat yang digunakan untuk menghilangkan rasa sakit maupun menyembuhkan penyakit biasa disebut dengan obat. Golongan obat yang sering dikonsumsi untuk meredakan rasa sakit adalah golongan *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) yaitu obat yang memiliki khasiat analgesik (peredam nyeri), antipiretik (penurun panas) dan antiinflamasi (anti radang) (Sukmadjaja, 2007). NSAID biasanya digunakan untuk mengobati sakit kepala, arthritis, kram, dan alergi. Selain itu NSAID juga digunakan untuk menghambat penggumpalan darah, mencegah serangan jantung dan terjadinya stroke pada individu yang memiliki resiko tinggi terhadap penyakit tersebut. Salah satu jenis obat NSAID adalah ketoprofen (Schetchikova, 2009).

Ketoprofen (2-(3-benzoylphenyl) propionic acid) adalah obat golongan NSAID yang bekerja menurunkan produksi bahan kimia yang menyebabkan nyeri dan pembengkakan. Ketoprofen memiliki kelarutan yang rendah dalam air yaitu 0,13 g/l pada 298,2 K (Bounaceur, 2006). Kelarutan yang rendah dalam air ini menyebabkan efektivitas penyerapan obat dalam tubuh berkurang. Maka perlu dilakukan peningkatan keefektifan penyerapan obat dalam tubuh.

Peningkatan keefektifan penyerapan obat dapat dilakukan dengan cara meningkatkan laju kelarutan obat, yaitu modifikasi secara fisik dan kimia. Modifikasi fisik dapat dilakukan dengan cara pengecilan ukuran partikel (mikronisasi dan *nano-suspension*), sedangkan secara perubahan kimia dengan cara mengubah pH, menggunakan *buffer*, pembentukan garam, dan pembentukan kompleksasi atau pembentukan kompleks inklusi (Savjani dkk, 2012).

Pembentukan kompleks inklusi adalah masuknya bagian non polar dari suatu molekul (*guest*) ke dalam cavity molekul lainnya (*host*). Host molekul yang paling sering digunakan adalah β -

cyclodextrin karena memiliki kelarutan dalam air 1,85 g/100 mL pada 25 °C, oligosakarida siklis yang terdiri dari monomer glukosa yang tersusun melingkar seperti donat sehingga memiliki ruang bagian dalam yang hidropobik dan hidrofilik pada permukaan luarnya. Ruang bagian dalam yang hidropobik ini menyediakan ruang mikro untuk molekul non-polar dengan ukuran tertentu (Savjani dkk, 2012).

Metode yang diterapkan untuk membuat kompleks inklusi adalah *kneading*, *freeze drying* dan *microwave irradiation* (Savjani dkk, 2012). Metode baru yang dikembangkan saat ini adalah dengan menggunakan fluida superkritis (Bounaceur, 2007).

Fluida superkritis merupakan fluida yang berada pada kondisi suhu dan tekanan di atas titik kritisnya. Salah satu fluida yang sering digunakan antara lain adalah karbon dioksida, dimana fluida ini memiliki suhu kritis yang rendah dan tekanan kritis yang tidak terlalu tinggi ($T_c = 31,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ dan $P_c = 73\text{ bar}$) (Van Hees, 1999). Karbon dioksida superkritis merupakan zat yang tidak beracun, tidak mudah terbakar, tidak mahal, memiliki densitas seperti liquid dan difusivitas seperti gas (Furqan, 2009).

Van Hees dkk (2002) melakukan penelitian tentang aplikasi fluida superkritis dalam membentuk kompleks inklusi obat dan β -*cyclodextrin* dengan perbandingan mol 1 : 2,5. Kondisi operasi yang digunakan pada suhu 125, 137, dan 150 °C dengan tekanan 15, 30, dan 45 MPa. Penelitian ini menghasilkan *yield* kompleksasi tertinggi sebesar 97,1% pada tekanan operasi 30 MPa dan 150 °C.

Giordano dkk (2011), melakukan penelitian tentang pembuatan inklusi ketoprofen - β -*cyclodextrin*. Campuran yang dihasilkan diperlakukan dalam oven *microwave* dengan radiasi antara 400 – 600 W, selama 2 – 10 menit. Kemudian dilakukan pengeringan selama 5 – 30 menit, pada suhu di bawah 50 °C. Penelitian ini menghasilkan kompleks inklusi ketoprofen - β -*cyclodextrin* yang lebih basah, memiliki kelarutan keseimbangan

yang lebih besar, dan lebih cepat larut dalam media berair daripada obat kristal.

Bounaceur dkk (2006), melakukan penelitian tentang pembentukan kompleks antara ketoprofen - β -cyclodextrin dengan menggunakan karbon dioksida superkritis. Tekanan yang digunakan dalam operasi adalah 15 dan 20 MPa serta suhu 338,2 K dan 348,2 K. Dalam penelitian ini 2 komponen tersebut dicampur dengan sejumlah air yang dicampur secara manual dengan spatula. Kemudian dimasukkan ke maturation autoclave. Saat penambahan air sebesar 11,25% tidak terbentuk kompleks inklusi, sedangkan pada penambahan 25 % air menghasilkan kompleks inklusi lebih dari 95%.

Siska dan Nur (2014) melakukan penelitian tentang pembentukan kompleks inklusi ketoprofen - β -cyclodextrin dengan metode *physical mixture*. H₂O sebanyak 20-100% berat ditambahkan pada campuran. Campuran dikontakkan dengan karbon dioksida superkritis (80-240 bar). Pada tekanan 240 bar dengan penambahan air sebanyak 20% massa menghasilkan persentase kompleks inklusi sebesar 100% namun *drug loading* hanya sebesar 59,83% dan *drug release* sebesar 40%.

Pembentukan kompleks inklusi dengan menggunakan karbon dioksida superkritis telah dilakukan oleh beberapa peneliti di atas, namun karakteristik kinerja obat yang dihasilkan masih rendah (*drug loading* dan *drug release*). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pembentukan kompleks inklusi ketoprofen- β -cyclodextrin dengan menggunakan karbon dioksida superkritis untuk memperoleh kondisi operasi dan hasil yang sesuai.

Pada penelitian ini, digunakan metode lain yaitu dengan melakukan penjuanan air dengan karbondioksida superkritis terlebih dahulu yang kemudian digunakan dalam proses pembentukan kompleks inklusi ketoprofen- β -cyclodextrin.

I.2 Perumusan Masalah

Kompleks inklusi terbentuk melalui penyisipan molekul ketoprofen (dikenal sebagai *guest*) ke dalam rongga dari molekul β -cyclodextrin (dikenal sebagai *host*). Permukaan yang bersifat hidrofilik menyebabkan β -cyclodextrin larut dalam air, tetapi dengan rongga yang bersifat hidrofobik menyediakan ruang yang sesuai dengan ukuran molekul non-polar (Savjani dkk, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Siska dan Nur (2014), dengan penambahan H_2O pada saat *physical mixture* dapat meningkatkan persentase kompleksasi. Namun dilihat dari kinerja obat didapatkan hasil yang tidak terlalu tinggi. Penambahan H_2O tersebut dapat menyebabkan ketidakstabilan H_2O yang berada di dalam rongga β -cyclodextrin dan keberadaannya tergantikan oleh ketoprofen. Hilangnya H_2O yang berada di dalam rongga β -cyclodextrin mempersulit lepasnya ketoprofen dari rongga β -cyclodextrin saat berada di dalam media. Sehingga perlu dilakukan metode lain dalam menambahkan H_2O pada saat proses kompleksasi. Salah satunya adalah dengan melarutkannya dalam karbon dioksida superkritis.

H_2O memiliki kelarutan di dalam karbon dioksida superkritis. Pada saat pembentukan kompleks inklusi, dengan adanya H_2O yang terlarut ke dalam karbon dioksida superkritis akan mempermudah H_2O terlarut untuk berdifusi ke dalam β -cyclodextrin. Selain itu, karbon dioksida superkritis juga mampu merenggangkan rongga β -cyclodextrin. Sehingga mempermudah masuknya ketoprofen ke dalam rongga β -cyclodextrin. Oleh karena itu, perlu dipelajari lebih lanjut tentang tekanan dan suhu penjiuahan dalam pelarutan H_2O ke dalam karbon dioksida superkritis untuk mendapatkan suatu kompleks inklusi dengan kinerja obat yang lebih baik.

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah:

Mempelajari pengaruh kadar H_2O terlarut dalam CO_2 superkritis terhadap presentase kompleks inklusi ketoprofen - β -*cyclodextrin* yang terbentuk dan karakteristik kinerja obat.

I.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian ini adalah:

1. Penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi dalam upaya mengembangkan pemrosesan kompleks inklusi ketoprofen - β -*cyclodextrin* dengan aplikasi teknologi fluida superkritis.
2. Mendapatkan produk kompleks inklusi ketoprofen - β -*cyclodextrin* yang berkarakteristik unggul dalam penghantaran obat (*drug delivery*).

BAB II

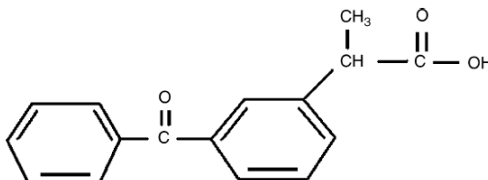
TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID)

Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) adalah golongan obat yang memberikan khasiat analgesik, antipiretik, dan anti inflamasi (Sukmadjaja, 2007). Obat yang tergolong NSAID berfungsi untuk meredakan rasa sakit, pembengkakan, meredakan nyeri menstruasi, dan berbagai tipe arthritis (U.S. Food and Drug Administration, 2007). Obat ini juga dapat digunakan untuk menghambat penggumpalan darah dan mencegah stroke serta serangan jantung pada individu yang memiliki resiko tinggi terhadap penyakit tersebut. Beberapa obat yang tergolong NSAID adalah ketoprofen, ibuprofen, naproxen, dan aspirin (Schetchikova, 2009).

II.2 Ketoprofen

Ketoprofen, asam 2-(3-benzoylphenyl)-propionat termasuk obat jenis *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) yang dikenal sebagai anti inflamasi, antipiretik dan anlgetik yang bertindak dengan menghambat produksi prostaglandin tubuh. Ketoprofen memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan penggunaannya dalam dosis tinggi dapat menyebabkan pendarahan lambung (Bounaceur dkk., 2007).



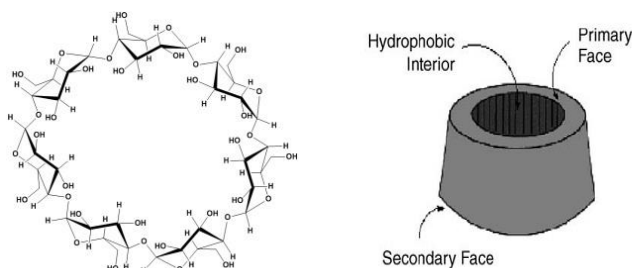
Gambar II.2.1. Struktur Ketoprofen
(Bounaceur dkk, 2006)

Ketoprofen dapat terlarut dalam karbon dioksida superkritis. Pada rentang temperatur 308,15-338,15 K dan tekanan 160-400 bar ketoprofen memiliki kelarutan sebanyak $2,21 \times 10^{-5}$ hingga $7,12 \times 10^{-4}$ mol ketoprofen/mol CO₂ (Mehdi dkk., 2012).

II.3 Cyclodextrin

Cyclodextrin (CD) atau *cycloamylose* adalah oligosakarida siklik yang dibentuk dari modifikasi enzimatis pati. Sifatnya larut dalam air karena semua kelompok hidroksil glukopiranosida yang terletak pada permukaan luar cincin. Namun, rongga internal dari molekul yang berbentuk seperti donat relatif non-polar. Karakteristik yang unik dari *cyclodextrin* ini memungkinkan molekul lain dengan ukuran yang sesuai untuk masuk memenuhi atau sebagian dalam rongga hidrofobik, sehingga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas dan bioavailabilitas berbagai obat-obatan.

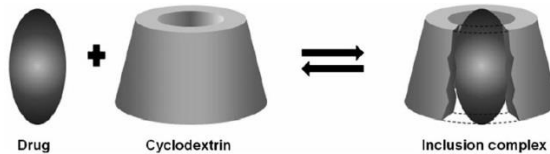
Cyclodextrin yang umum digunakan dalam bidang farmasi adalah β -*cyclodextrin*, terdiri dari tujuh gugus glukopiranosida. β -*cyclodextrin* digunakan karena ukuran rongganya, ketersediaannya dalam bentuk murni, efisiensi kompleksasi obat dan biaya yang relatif rendah (Bounaceur dkk, 2006). β -*cyclodextrin* memiliki kelarutan dalam air sebesar 1,85 g/100 mL, berat molekul 1135 g/mol, dan titik leleh 280 °C (Ahmad Khan dan Durakshan, 2013).



Gambar II.3.1. Struktur β -Cyclodextrin
(Bounaceur dkk, 2006)

II.4 Kompleks Inklusi

Teknik pembentukan kompleks inklusi digunakan untuk meningkatkan kelarutan air maupun laju disolusi obat. Pembentukan kompleks inklusi adalah dengan memasukkan molekul obat (*guest*) ke dalam rongga suatu bahan pengkompleks (*host*) membentuk suatu kompleks yang stabil.



Gambar II.4.1. Pembentukan Kompleks Inklusi

Teknik pembentukan kompleks inklusi ada beberapa macam, antara lain :

a. *Kneading*

Metode ini didasarkan pada material polimer dengan penambahan sedikit air atau larutan menjadi pasta. Obat ditambahkan di atas pasta dan diremas selama waktu tertentu yang ditentukan. Campuran yang telah diremas kemudian dikeringkan. Dalam skala laboratorium, proses peremasan dapat dilakukan dengan menggunakan alat penumbuk lesung dan alu. Dalam skala besar, dapat dilakukan dengan menggunakan mesin ekstrusi. Metode ini merupakan yang paling umum digunakan untuk mempersiapkan kompleks inklusi dan biaya produksinya juga rendah.

b. Teknik *Freeze-Drying*

Dalam rangka mendapatkan pori bubuk amorf dengan tingkat interaksi antara obat dan polimer dapat dilakukan dengan menggunakan teknik ini. *Freeze drying* sistem pelarut di dalam suatu larutan dieliminasi dengan cara pembekuan primer dan selanjutnya dengan proses pengeringan terhadap larutan obat dan polimer. Zat *thermolabile* dapat dibuat menjadi bentuk kompleks dengan metode ini. Keterbatasan dari teknik ini adalah dibutuhkannya peralatan khusus, proses yang memakan waktu lama, dan hasil yang kurang baik untuk produk berbentuk bubuk. Teknik *freeze-drying* merupakan alternatif untuk menguapkan

pelarut dan melibatkan pencampuran molekular dari obat dan pelarut.

c. Metode Iradiasi Gelombang Mikro

Teknik ini melibatkan reaksi iradiasi gelombang mikro antara obat dengan agen pengompleks menggunakan oven *microwave*. Obat dan polimer dalam rasio molar tertentu dilarutkan dalam campuran air dan pelarut organik dalam proporsi yang ditentukan dalam labu berpengaduk. Campuran direaksikan selama satu hingga dua menit pada suhu 60 °C di dalam oven *microwave*. Setelah reaksi selesai, campuran pelarut ditambahkan kedalam campuran reaksi untuk menghilangkan sisa dari obat dan polimer yang tidak membentuk kompleks. Metode iradiasi gelombang mikro digunakan pada skala industri karena memiliki keuntungan waktu reaksi yang singkat dan produk yang dihasilkan memiliki *yield* yang lebih tinggi.

d. Metode Fluida Superkritis

Salah satu teknologi yang semakin banyak digunakan pada saat ini adalah pengecilan ukuran partikel dengan menggunakan fluida superkritis. Saat partikel obat telah larut dalam fluida superkritis, partikel tersebut dapat dikristalisasi sehingga partikel tersebut akan memiliki ukuran yang jauh lebih kecil dari ukuran semula dengan tingkat kelarutan yang lebih tinggi. Fleksibilitas dan presisi yang dimiliki oleh metode ini dapat membuat ukuran diameter partikel obat menjadi 5-2.000 nm (Savjani dkk, 2012).

II.5 Fluida Superkritis

Fluida superkritis memiliki sifat yang unik, antara lain densitasnya bisa berubah mendekati fase cair, tetapi difusivitas dan viskositas tetap seperti gas. Semua gas bisa dalam bentuk superkritis dengan mengkondisikan di atas daerah kritis.

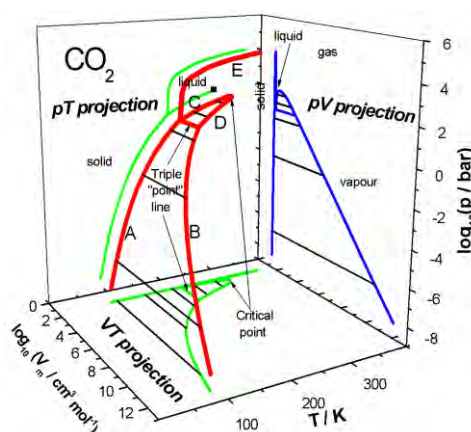
Tabel II.5.1. Perbandingan Properti *Supercritical Fluid* dengan Gas dan Liquid

	Gas	Supercritical fluid	Liquid
Density (g/cm^3)	$0.6 \times 10^{-3} - 2.0 \times 10^{-3}$	0.2 - 0.5	0.6 - 2.0
Diffusivity (cm^2/s)	0.1 - 0.4	$10^{-3} - 10^{-4}$	$0.2 \times 10^{-5} - 2.0 \times 10^{-5}$
Viscosity (cm/s)	$1 \times 10^{-4} - 3 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-4} - 3 \times 10^{-4}$	$0.2 \times 10^{-2} - 3.0 \times 10^{-2}$

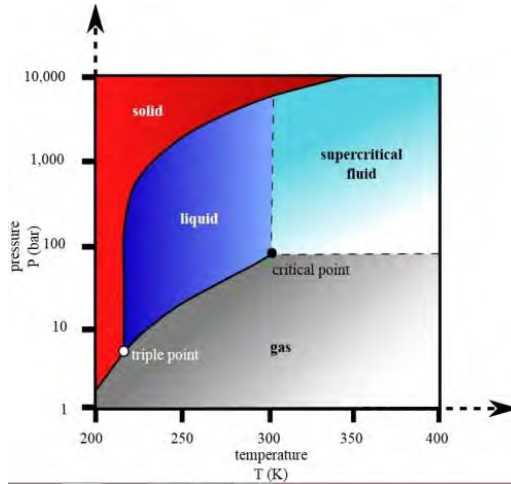
(Hizir, 2013)

Ketika gas berada di atas daerah kritis, densitas fluida berubah menyerupai densitas cairan. Terdapat hubungan antara kekuatan pelarutan dengan densitas, sehingga untuk fluida superkritis dapat diatur kekuatan pelarutannya dengan mengatur tekanan dan suhu (Hugh dan Krukonis, 1986).

Karbon dioksida (CO_2) banyak digunakan dalam teknologi fluida superkritis karena kondisi kritis yang mudah dicapai. Keuntungan lainnya yaitu fluida superkritis CO_2 tidak beracun dibandingkan pelarut organik konvensional dan fluida superkritis CO_2 akan kembali menjadi fase gas ketika didekompresi (Van Hees, 1999).



Gambar II.5.1. Diagram PVT Karbon dioksida Murni
(Glasser, 2002)



Gambar II.5.2. Diagram Fase Karbon dioksida Murni

CO_2 superkritik merupakan *solvent* yang tidak berbahaya dan merupakan alternatif untuk mengganti *solvent* organik dan *chlorofluorcarbon*. Beberapa sifatnya yang menguntungkan antara lain :

1. CO_2 tidak beracun, tidak mudah terbakar, inert, dan relatif murah. Sejumlah besar tersedia dari hasil samping dari industri etanol dan NH_3 .
2. Kondisi superkritiknya mudah dicapai $T_c = 304 \text{ K}$ dan $P_c = 7,38 \text{ MPa}$.
3. *Solvent* CO_2 mudah dipisahkan depressurisasi sederhana.
4. Densitasnya dapat diatur dengan mengatur tekanan.

Untuk mengetahui densitas dari CO_2 superkritik, dapat dihitung dengan menggunakan prinsip Helmholtz menurut persamaan sebagai berikut :

$$A(\rho, T)/(RT) = \phi(\delta, \tau) = \phi^0(\delta, \tau) + \phi^r(\delta, \tau)$$

Dimana $\delta = \rho/\rho_c$ dan $\tau = T_c/T$ dengan nilai $\rho_c = 467,6 \text{ kg/m}^3$ dan $T_c = 304,1282 \text{ K}$ (Wagner dkk., 1996).

Salah satu aplikasi teknologi fluida superkritik dalam bidang farmasi adalah *drug delivery system* (sistem penghantaran obat),

yaitu menghantarkan *therapeutic agents* (penyembuh) ke bagian tubuh yang diharapkan. Salah satu strateginya adalah memformulasikan *active pharmaceutical ingredients* (API) dengan polimer sebagai *drug excipients* (Yeo dan Kiran, 2005).

Teknik *Particles From Gas Saturated Solution/Suspensions* (PGSS) adalah teknik yang menggunakan fluida superkritis sebagai *solute*. Fluida superkritis yang digunakan harus mempunyai kelarutan yang tinggi dalam suspensi polimer, dimana kelarutannya tergantung dari suhu dan tekanan. Larutan tersebut diekspansikan ke dalam *vessel* (melalui *nozzle*) sehingga larutan berubah menjadi supersaturasi, dan *microsphere* akan terbentuk (Rantakyla, 2004). *Gas-saturated solution* mempunyai viskositas yang rendah karena adanya peningkatan ruang bebas. Dan lagi, tegangan permukaan antara fase gas dan liquid menjadi lebih rendah karena tegangan permukaan dari fase gas superkritis adalah nol. Sifat ini memudahkan ekspansi dari larutan. Kemudian larutan diekspansi melalui *nozzle* dari tekanan superkritis menjadi tekanan ruang. Hal ini menyebabkan supersaturasi dari gas dan ekspansi yang terus-menerus dari gelembung gas yang terbentuk menimbulkan pembentukan lelehan menjadi partikel. Partikel menjadi padat karena efek pendinginan dari gas yang diekspansi.

II.5.1 Properti Fluida Superkritis

Adapun properti fluida superkritis adalah sebagai berikut:

a. Densitas

Karakteristik densitas fluida superkritis berada diantara gas dan liquid dan lebih menyerupai densitas liquid. Pada kondisi superkritis, densitas akan bertambah besar dengan meningkatnya tekanan (temperatur konstan). Pada saat tekanan konstan, densitas akan berkurang dengan meningkatnya temperatur. Kinerja pelarutan fluida superkritis bergantung pada nilai densitas fluida tersebut

b. Difusivitas

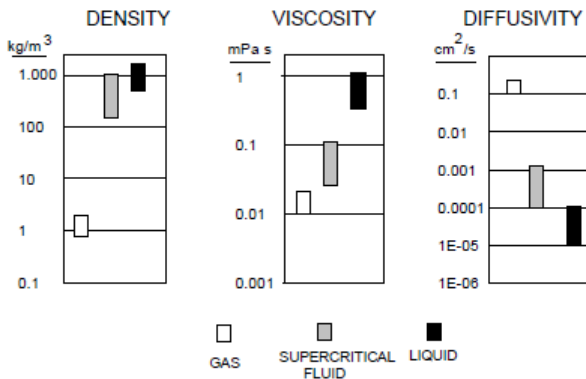
Besar nilai difusivitas fluida superkritis berkisar antara 100 kali lebih besar dari difusivitas liquid dan 1/1000 hingga 1/10.000

kali difusivitas gas. Zat terlarut akan lebih mudah berdifusi ke dalam fluida superkritis karena difusivitasnya lebih besar dari liquid. Difusivitas akan berkurang dengan adanya penambahan tekanan.

c. Viskositas

Fluida superkritis memiliki viskositas yang hampir sama dengan gas. Nilai dari viskositas fluida superkritis 1/10 dari viskositas liquid. Perbedaan viskositas fluida superkritis dengan liquid yaitu perubahan temperatur pada liquid sedikit berpengaruh pada viskositas liquid namun berpengaruh besar terhadap perubahan viskositas fluida superkritis

(Hizir, 2013)

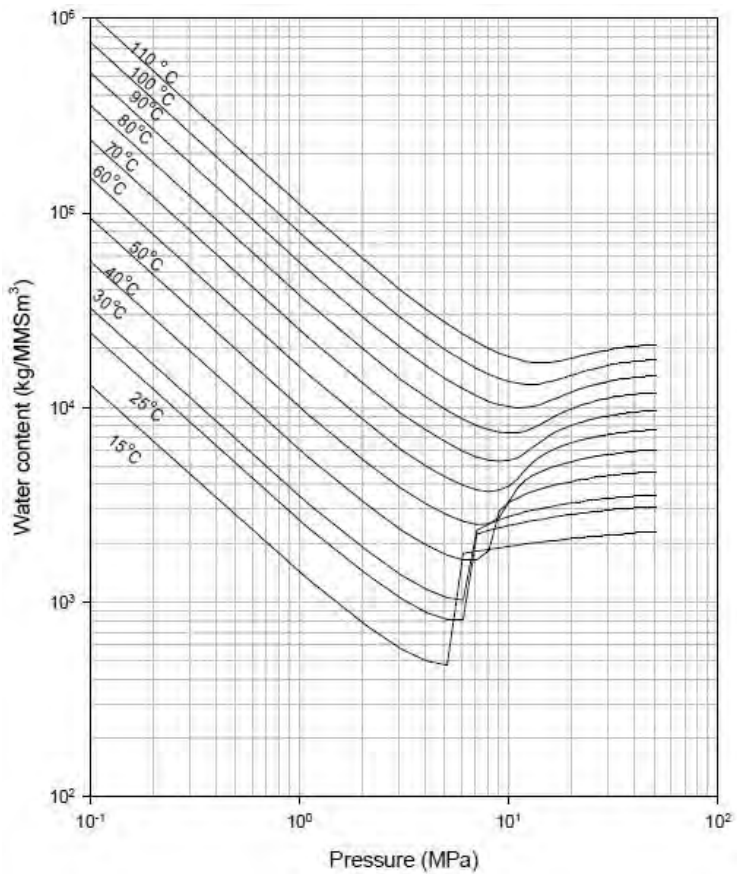


Gambar II.5.3. Perbandingan Properti Fluida Superkritis dengan Gas dan Liquid

(Rantakyla, 2004)

II.6 Kelarutan H₂O dalam CO₂ Superkritis

Dengan melarutkan H₂O dalam CO₂ superkritis, CO₂ superkritis akan mengikat H₂O sehingga memaksimalkan kontak dengan permukaan material (Ja Hun Kwak dkk, 2011). Kadar H₂O dalam CO₂ dapat dilihat pada Gambar II.6.1 di bawah ini.



Gambar II.6.1 Kadar Air Terlarut dalam CO₂
(Salari, 2008)

BAB III

METODE PENELITIAN

Penelitian ini akan mempelajari pembentukan kompleks inklusi Ketoprofen- β -Cyclodextrin dengan aplikasi teknologi *Supercritical Fluid* (SCF).

III.1. Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Obat : Ketoprofen
2. Polimer : β -Cyclodextrin
3. Perbandingan obat-polimer : 1:5
4. Temperatur tangki saturasi air ($^{\circ}\text{C}$) : 30, 35, 40, 45, 50
5. Tekanan tangki saturasi air (bar) : 130
6. Temperatur tangki inklusi ($^{\circ}\text{C}$) : 50
7. Tekanan tangki inklusi (bar) : 150, 160, 170, 180, 190, 200

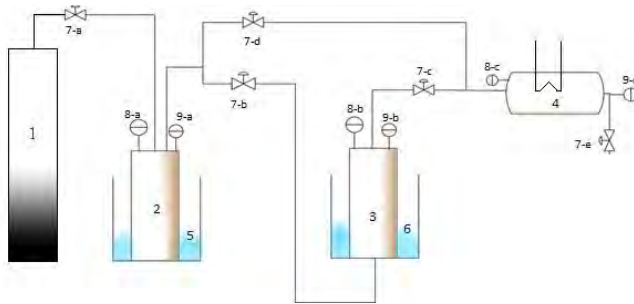
III.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan adalah :

1. Obat : Ketoprofen 99,85% (PT. Kimia Farma)
2. Polimer : β -Cyclodextrin (PT. Sigma Aldrich)
3. Fluida : Karbon dioksida 99% (PT. Samator)
4. Air : Bidest (PT. Ikapharmindo Putramas)

III.3. Peralatan Penelitian

Peralatan penelitian pembentukan kompleks inklusi dengan *Supercritical Fluid* (SCF) seperti yang ditunjukkan pada Gambar III.3.1 terdiri dari sistem penyuplai karbon dioksida superkritis.



Gambar III.3.1. Peralatan Pembentukan Kompleks Inklusi Obat-Polimer-Air dengan Teknik *Supercritical Fluid*

Keterangan gambar :

1. Tabung Gas CO₂
2. *Gas supply*
3. Tangki pelarutan air dalam karbon dioksida superkritis
4. Tangki inklusi dilengkapi *Tape Heater*
5. Bak Pemanas /Pendingin
6. Bak pemanas
7. *Valve*
8. Indikator Tekanan
9. Indikator Temperatur

III.4 Prosedur Penelitian

a. Persiapan bahan

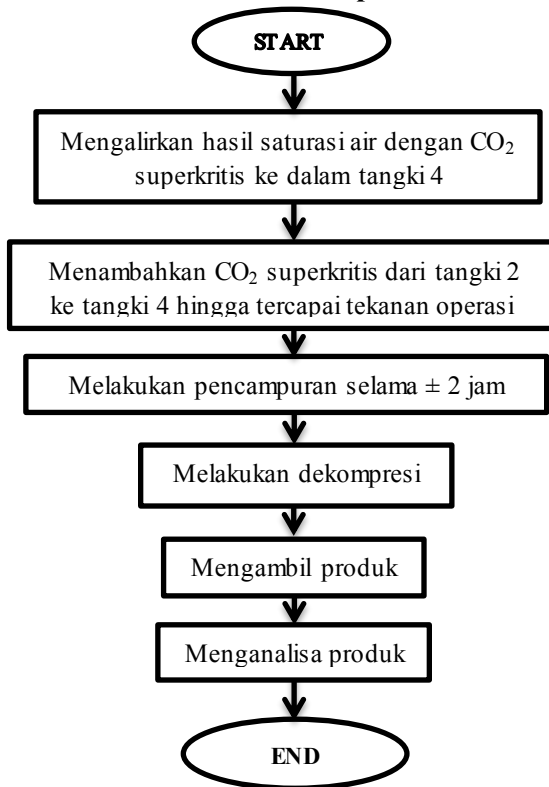
1. Menimbang ketoprofen dan β -*Cyclodextrin* sebanyak 1 gram dengan perbandingan komposisi berat 1:5.
2. Memasukkan campuran ke dalam tangki inklusi.

b. Pembentukan kompleks inklusi

1. Mengisi bak 5 dengan campuran air es dan garam mencapai suhu $\pm 0^{\circ}\text{C}$.
2. Menutup *valve* 7b, 7c, 7d dan 7e kemudian membuka *valve* 7a untuk mengalirkan gas karbon dioksida dari tangki 1 ke dalam *gas supply* no.2. Kondisi ini dijaga selama ± 2 jam.

3. Mengisi tangki no. 3 dengan bidest. Menjaga kondisi di tangki no.3 pada suhu sesuai variabel.
4. Menghidupkan *tape heater* dan mengatur temperatur (9c) sesuai dengan variabel.
5. Menutup *valve* 7a kemudian mengganti es batu pada bak dengan air panas hingga dicapai temperatur sesuai dengan temperatur saturasi air yang digunakan menurut variabel yang telah ditetapkan selama ± 15 menit sehingga tekanan (8a) melewati tekanan kritis karbon dioksida (73,83 bar).
6. Menutup *valve* 7a, 7c, 7d dan 7e kemudian membuka *valve* 7b untuk mengalirkan karbon dioksida superkritis ke dalam tangki no. 3 hingga tercapai tekanan variabel.
7. Penjenuhan H_2O di dalam tangki no. 3 dilakukan selama ± 2 jam.
8. Setelah saturasi tercapai, membuka *valve* 7c untuk mengalirkan karbon dioksida superkritis yang mengandung H_2O terlarut menuju tangki no. 4 hingga tekanan tangki no. 3 dan no. 4 seimbang, kemudian menutup *valve* 7c.
9. Membuka *valve* 7d dan mengalirkan CO_2 superkritis hingga mencapai tekanan sesuai variabel.
10. Melakukan saturasi campuran selama ± 2 jam hingga larutan homogen dengan pengadukan setiap 10 menit selama 2 menit.
11. Membuka *valve* 7e untuk mengeluarkan karbon dioksida. Produk yang dihasilkan diambil dari dalam tangki no. 4.
12. Menyimpan produk dalam desikator.
13. Menganalisa produk.

III.5 Blok Diagram Penelitian Pembentukan Kompleks Inklusi



III.6 Karakterisasi Hasil

Hasil yang didapatkan dari penelitian ini berupa partikel yang merupakan produk kompleks inklusi ketoprofen/ β -cyclodextrin.

III.6.1 Penentuan Perolehan Kembali Ketoprofen Dalam Produk (*Drug Loading*)

Untuk mengetahui rasio ketoprofen yang ada di dalam kompleks inklusi maka dilakukan *Drug Loading*.

A. Pembuatan Kurva Kalibrasi *Drug Loading*

Sebanyak 10 mg ketoprofen dilarutkan dalam etanol-aquadest (1:1 rasio volume) dan diencerkan hingga konsentrasi 1 mg/mL. Kemudian dibuat larutan ketoprofen dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 µg/mL dengan cara pengenceran. Penentuan panjang gelombang maksimum larutan ketoprofen dilakukan dengan spektrofotometer tipe Genesys 10 UV-Vis. Mengukur absorbansi larutan ketoprofen dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 µg/mL pada panjang gelombang maksimum yaitu 205 nm. Data absorbansi yang diperoleh digunakan untuk membuat kurva kalibrasi dan persamaan regresi antara konsentrasi ketoprofen dan absorban.

B. Penentuan Persentase *Drug Loading*

Sampel dilarutkan di dalam larutan etanol-aquadest (1:1 rasio volume) sampai 100 kali pengenceran dan diaduk selama 30 menit pada kecepatan 500 rpm. Sebanyak 10 ml larutan diambil untuk diketahui konsentrasi ketoprofen terlarut menggunakan spektrofotometer tipe Genesys 10 UV-Vis dengan mengamati absorbansinya pada panjang gelombang maksimum ketoprofen 205 nm. Absorbansi yang didapat kemudian diplotkan pada kurva kalibrasi untuk mendapatkan nilai konsentrasi akhir larutan.

Konsentrasi akhir larutan yang diperoleh digunakan untuk mengetahui berat ketoprofen dalam sampel kompleks inklusi. Nilai kadar ketoprofen diperoleh dengan membandingkan berat ketoprofen dalam kompleks inklusi dan berat ketoprofen sebelum proses inklusi.

Persentase dan efisiensi *drug loading* dapat dihitung menggunakan persamaan di bawah ini :

$$\text{Efisiensi} = \frac{\text{actual drug loading (\%w/w)}}{\text{theoretical drug loading (\%w/w)}} \times 100 \%$$

(Sze Tu, 2002)

III.6.2 *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Differential Scanning Calorimeter (DSC) merupakan salah satu alat dari *Thermal Analyzer* yang dapat digunakan untuk menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu bahan (Ginting, 2005). Analisa ini bertujuan untuk mengetahui

terjadinya perubahan dari properti termal *Glass transition temperature* (Tc) pada kompleks inklusi yang dihasilkan, maka dilakukan analisa DSC.

Sampel ditimbang sebanyak 4,5-5 mg dan diletakkan di dalam pan. Sampel dalam pan ditutup dengan *stainless steel*. Alat DSC dihidupkan dengan mengalirkan gas nitrogen dan diatur kenaikan temperatur 2 °C per menit. Untuk kalibrasi temperatur dan panas DSC, pada alat diletakkan blanko berupa pan kosong dan sampel berisi zat pengkalibrasi yaitu indium dan/atau seng. Setelah kalibrasi selesai, sampel indium dan/atau seng diganti dengan sampel yang akan diukur, dan pan blanko tetap pada posisi semula selama pengukuran (Wahab, 2010).

Untuk menentukan persentase inklusi Ketoprofen dalam β -*Cyclodextrin*, menggunakan persamaan:

$$\% \text{ kompleksasi} = \left(1 - \frac{\Delta Hm^{produk}}{\Delta Hm^{kp}} \right) \times 100 \% \quad (\text{Grandelli, 2013})$$

Dimana :

ΔHm^{kp} = perubahan entalpi peleburan (*heat of fusion*) pada ketoprofen murni (J/g)

ΔHm^{produk} = perubahan entalpi peleburan (*heat of fusion*) pada ketoprofen setelah kompleksasi (J/g)

III.6.3 Uji Disolusi (*Drug Release*)

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarutnya obat dari bentuk padatan dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Uji disolusi dibutuhkan untuk mengetahui seberapa cepat obat dapat melarut di medianya. Media disolusi yang digunakan adalah larutan buffer *phosphate* pH 7,4 yang merupakan pH darah manusia (Arida dkk, 2007).

A. Pembuatan Kurva Kalibrasi *Drug Release*

Sebanyak 10 mg ketoprofen dilarutkan dalam media disolusi yaitu larutan *buffer phosphate* pH 7,4 dan diencerkan hingga konsentrasi 1 mg/mL. Kemudian dibuat larutan ketoprofen dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 $\mu\text{g/mL}$ dengan cara pengenceran. Penentuan panjang gelombang maksimum

larutan ketoprofen dilakukan dengan spektrofotometer tipe Genesys 10 UV-Vis. Mengukur absorbansi larutan ketoprofen dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 µg/mL pada panjang gelombang maksimum yaitu 209 nm. Data absorbansi yang diperoleh digunakan untuk membuat kurva kalibrasi dan persamaan regresi antara konsentrasi ketoprofen dan absorban.

B. Penentuan Persentase *Drug Release*

Produk dilarutkan di dalam *buffer phosphate* pH 7,4 sebanyak 600 mL dan diaduk pada kecepatan 100 rpm pada temperatur $(37 \pm 1)^{\circ}\text{C}$. Sampel diambil sebanyak 10 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, dan 120 menit. Tiap pengambilan dilakukan pada tempat yang sama dan volume sampel yang diambil digantikan dengan 10 mL media disolusi. Mengukur absorbansi larutan menggunakan spektrofotometer tipe Genesys 10 UV-Vis pada 209 nm. Absorbansi yang didapat kemudian diplotkan pada kurva kalibrasi untuk mendapatkan nilai konsentrasi ketoprofen dalam sampel.

Kadar ketoprofen sebenarnya dalam sampel dapat diperoleh dengan memperhitungkan pengenceran 10 mL dari media disolusi setiap kali pengambilan sampel, sehingga kadar ketoprofen dapat dihitung dengan persamaan Wurster :

$$C_n = C'_n + \frac{10}{600} \sum_{s=1}^{n-1} C_s$$

Dengan :

C_n = kadar ketoprofen sebenarnya setelah dikoreksi (mg/mL)

C'_n = kadar ketoprofen yang terbaca pada spektrofotometer UV-Vis (mg/mL)

C_s = kadar ketoprofen yang terbaca dari sampel sebelumnya (mg/mL)

(Kusuma R, 2008)

III.6.4 *Scanning Electron Microscopy (SEM)*

SEM digunakan untuk mengetahui aspek mikroskopis dari material murni (ketoprofen dengan β -cyclodextrin). Perbedaan pada bentuk kristal dari material murni dengan produk inklusi mengindikasikan susunan dari kompleks inklusi.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat dilakukan dengan pembentukan kompleks inklusi antara ketoprofen sebagai molekul *guest* di dalam polimer β -cyclodextrin sebagai molekul *host* (Savjani dkk, 1996)

Pembentukan kompleks inklusi dilakukan dengan melarutkan terlebih dahulu air dengan CO₂ superkritik pada temperatur 30 °C, 35 °C, 40 °C, 45 °C, dan 50 °C dan tekanan tetap 130 bar karena perubahan temperatur memiliki pengaruh yang lebih signifikan daripada perubahan tekanan terhadap kelarutan air dalam CO₂ superkritik (Tassaing dkk., 2004)

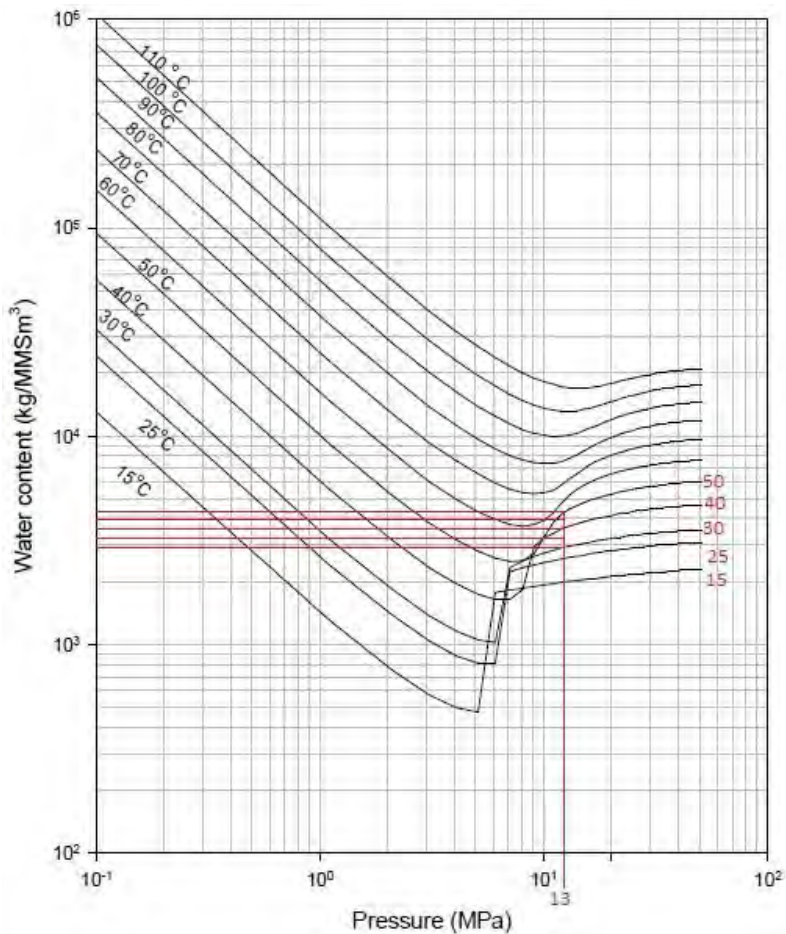
IV.1. Kadar Air Terlarut dalam CO₂ Superkritik

Kelarutan liquid dalam gas bertekanan dipengaruhi oleh 2 faktor, yaitu:

1. Variasi fugasitas dari fase liquid yang disebabkan tekanan hidrostatik dan gas pelarut.
2. Deviasi dari kebiasaan ideal dari fugasitas komponen liquid dalam fase gas.

(Coan, C.R., 1971)

Pada campuran air dengan karbondioksida, di bawah temperatur 100 °C, air berada pada bentuk monomernya dimana satu molekul air dikelilingi oleh molekul-molekul CO₂ (Tassaing dkk, 2004). Perubahan suhu memiliki pengaruh besar terhadap interaksi molekular antara air dengan karbondioksida karena perubahan kimia sangat berantung pada temperatur dibandingkan perubahan fisika. Peningkatan temperatur meningkatkan intensitas gerakan molekul dan menghambat orientasi molekul yang sama untuk membentuk ikatan hidrogen (Sabirzyanov, 2000).



Gambar IV.1.1 Kelarutan Air dalam Karbondioksida pada Berbagai Tekanan dan Temperatur

(Salari, 2008)

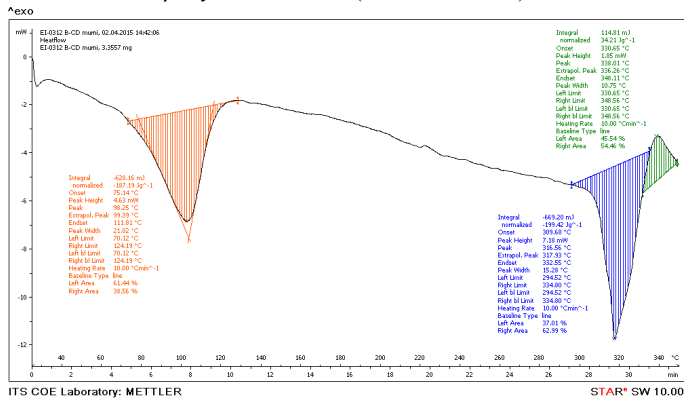
Penelitian ini menitikberatkan pada pengaruh temperatur penjiuahan H₂O dengan CO₂ pada tekanan tetap 13 MPa atau 130 bar terhadap karakterisasi kompleks inklusi yang terbentuk. Oleh karena itu, perlu diketahui data kelarutan H₂O di dalam CO₂ pada

berbagai temperatur saturasi air. Salari melakukan penelitian mengenai pengaruh kondisi temperatur dan tekanan terhadap kadar H₂O di dalam CO₂. Pada Gambar IV.1.1 menunjukkan pola kadar H₂O di dalam CO₂ terhadap tekanan. Dapat dilihat bahwa kadar H₂O di dalam CO₂ lebih dipengaruhi oleh temperatur daripada tekanan. Kadar H₂O di dalam CO₂ terhadap temperatur dapat dilihat pada Tabel D.1.

IV.2. Karakterisasi dengan Metode *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) terhadap Produk Hasil Inklusi

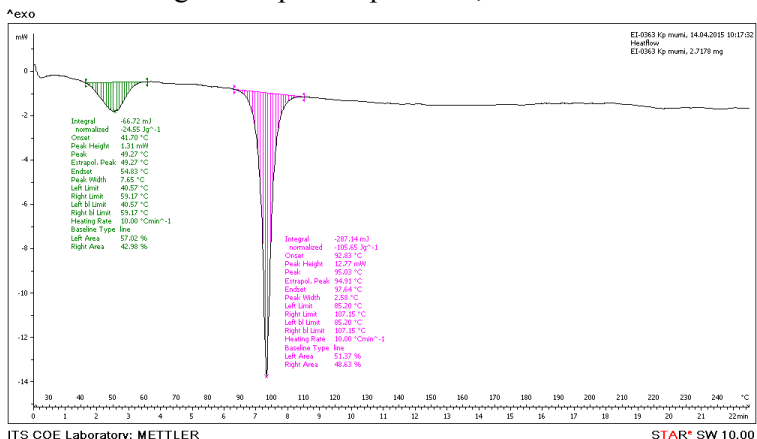
DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) adalah salah satu teknik karakterisasi material untuk mengetahui informasi perubahan properti berdasarkan nilai kalor yang diserap atau dilepaskan dari material tersebut. DSC dapat memberikan informasi seperti *melting point*, titik dekomposisi, titik kristalisasi, titik *glass transition*, dll.

Pada Gambar IV.2.1, termogram dari β -cyclodextrin murni terdapat suatu area endotermik dari temperatur 70,12 °C – 124,19 °C yang merupakan *water loss* pada β -cyclodextrin. Pada T < 100 °C merupakan *water loss* yang berada pada permukaan hidrofilik β -cyclodextrin sedangkan pada T > 100 °C merupakan *water loss* dari dalam kaviti β -cyclodextrin (Bradea, 2012).



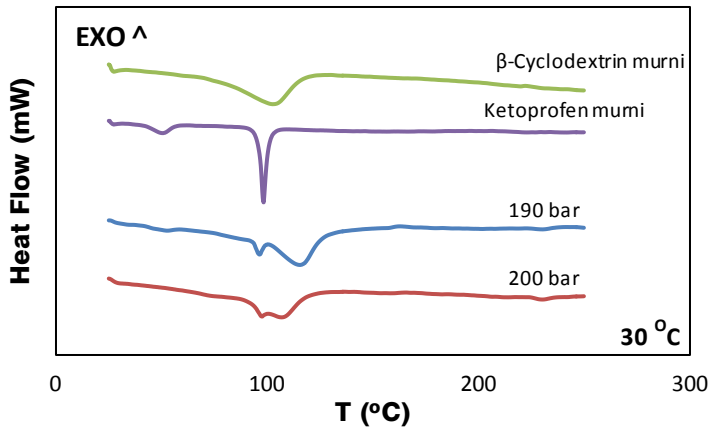
Gambar IV.2.1 Termogram DSC dari β -Cyclodextrin Murni

Pada pemanasan lebih lanjut terdapat area endotermik yang tajam menunjukkan *melting point* dari β -cyclodextrin murni dengan titik puncak pada 316,56 °C dan pada pemanasan lanjutan terjadinya dekomposisi material yang ditunjukkan dengan area eksotermik dengan titik puncak pada 338,01 °C.



Gambar IV.2.2 Termogram DSC dari Ketoprofen Murni

Gambar IV.2.2 menunjukkan hasil termogram DSC dari ketoprofen murni. Terlihat bahwa ketoprofen memiliki *melting point* pada 95,03 °C ditunjukkan dengan area endotermik yang tajam.



Gambar IV.2.3 Termogram DSC dari Sampel dengan Tekanan Inklusi 190 bar dan Tekanan Inklusi 200 bar pada Temperatur Saturasi Tetap 30 °C

Setelah dilakukannya proses inklusi terhadap ketoprofen dengan β -Cyclodextrin, didapatkan pola kurva termogram DSC untuk setiap variabel penelitian. Pada Gambar IV.2.3 menunjukkan bahwa pada temperatur saturasi tetap dengan tekanan inklusi yang berbeda (190 bar dan 200 bar) didapatkan pola kurva yang sama.

Produk inklusi dengan variabel temperatur saturasi air 30 °C pada tekanan 190 bar dan 200 bar memiliki area kecil pada $T < 100$ °C yang merupakan *melting point* dari ketoprofen dan area yang lebih besar yaitu *water loss* dari β -Cyclodextrin. Luas area *melting point* dari ketoprofen pada sampel menjadi lebih kecil disebabkan oleh terbentuknya kompleks inklusi (Van Hees, 2002).

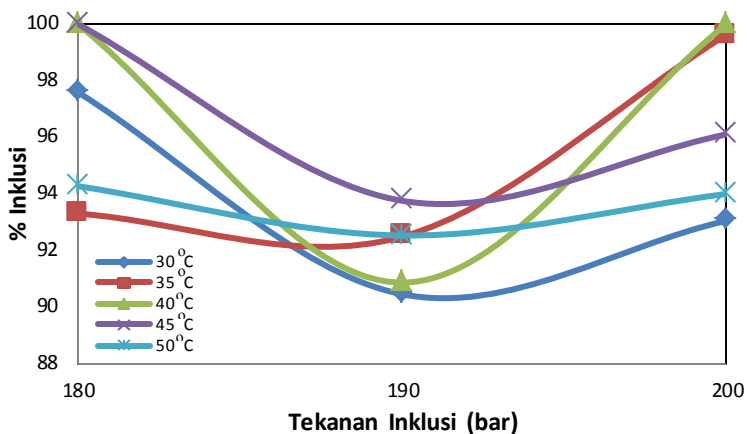
IV.2.1 Pengaruh Temperatur Saturasi Air dan Tekanan Inklusi Terhadap Pembentukan Kompleks Inklusi

Penelitian ini meninjau 2 pengaruh kondisi yaitu tekanan inklusi dan temperatur saturasi air terhadap kompleks inklusi yang terbentuk.

Tabel IV.2.1.1 Persentase Kompleks Inklusi yang Terbentuk

Tekanan inklusi (bar) Temperatur saturasi (°C)	180	190	200
	180	190	200
30	97,59%	90,45%	93,04%
35	93,30%	92,48%	99,61%
40	100,00%	90,86%	99,98%
45	100,00%	93,75%	96,10%
50	94,27%	92,52%	93,99%

Pada Tabel IV.2.1.1 menunjukkan persentase kompleksasi yang didapat. Persentase kompleksasi tertinggi sebesar 100% pada kondisi tekanan inklusi 180 bar dengan temperatur saturasi air 40 °C dan 50 °C sedangkan persentase kompleksasi terendah sebesar 90,45% pada kondisi tekanan inklusi 190 bar dengan temperatur saturasi air 30 °C. Dari Tabel IV.2.1.1 terlihat bahwa tekanan inklusi dan temperatur saturasi air memiliki peran tersendiri dalam terbentuknya kompleks inklusi.



Gambar IV.2.1.1 Persentase Kompleks Inklusi yang Terbentuk terhadap Tekanan Inklusi pada Tiap Temperatur Saturasi yang Berbeda

Tekanan berpengaruh terhadap densitas dari CO_2 yang digunakan dalam proses inklusi antara ketoprofen dengan β -cyclodextrin. Semakin tinggi tekanan, maka semakin besar pula densitas dari CO_2 . Densitas CO_2 memiliki pengaruh dalam pembentukan kompleks inklusi (Bounaceur, 2006). Pada Gambar IV.2.1.1 terlihat bahwa pada tekanan 180 bar dan 200 bar memiliki persentase kompleks inklusi lebih besar daripada pada tekanan 190 bar. Hal ini menunjukkan bahwa molekul ketoprofen yang telah terinklusi dengan persentase yang tinggi pada tekanan 180 bar dapat terlepas kembali dari kaviti β -cyclodextrin dengan adanya penambahan tekanan hingga 190 bar dan pada penambahan tekanan hingga 200 bar persentase kompleks inklusi yang terbentuk akan kembali meningkat dikarenakan meningkatnya densitas dari CO_2 superkritis. Pada tekanan inklusi 180 bar hingga 200 bar menghasilkan nilai persentase kompleks inklusi yang terbentuk dengan nilai terendah yaitu 90,45 % hingga yang tertinggi yaitu 100% kompleks inklusi terbentuk.

Temperatur saturasi air berpengaruh pada kadar H_2O yang terlarut dalam CO_2 superkritis. Molekul H_2O yang berada dalam kaviti β -cyclodextrin memiliki peran dalam pembentukan

kompleks inklusi. Molekul H₂O yang berada dalam kaviti akan terdorong keluar karena adanya ketidakstabilan yang disebabkan oleh molekul H₂O yang terlarut dalam CO₂ superkritis pada permukaan *β-cyclodextrin* dan akan menjadi stabil ketika adanya molekul ketoprofen yang terinklusi ke dalam kaviti (Bounaceur, 2006). Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa persentase kompleks inklusi yang terbentuk cenderung meningkat dan kemudian menurun dengan bertambahnya H₂O yang terlarut di dalam CO₂ superkritis. Meningkatnya kadar H₂O terlarut dalam CO₂ superkritis semakin membantu peristiwa terinklusnya molekul ketoprofen ke dalam molekul *β-cyclodextrin* dimana molekul-molekul H₂O yang terlarut dalam CO₂ superkritis mengantar molekul ketoprofen masuk ke dalam kaviti *β-cyclodextrin* dan molekul ketoprofen bersama dengan molekul H₂O yang terlarut dalam CO₂ superkritis akan menggantikan molekul H₂O yang sebelumnya berada di dalam kaviti *β-cyclodextrin*. Namun, *β-cyclodextrin* memiliki batas volume ruang kaviti sehingga dengan semakin banyaknya molekul H₂O yang larut dalam CO₂ superkritis, molekul ketoprofen yang dapat terinklusi tetap berada dalam kaviti akan semakin sedikit (Luis, 2010).

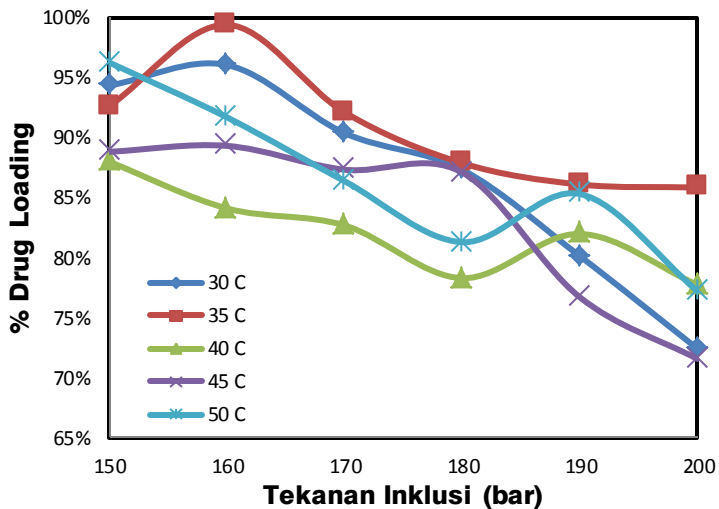
IV.3. Karakterisasi Produk Inklusi Berdasarkan Hasil Uji *Drug Loading*

Uji *Drug Loading* dilakukan untuk mengetahui jumlah perolehan kembali ketoprofen yang ada dalam produk inklusi dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Dari hasil uji terlihat bahwa temperatur saturasi air dan tekanan inklusi memiliki peran masing-masing terhadap *drug loading* ketoprofen yang berada dalam produk inklusi.

Tabel IV.3.1 Persentase *Drug Loading* dari Produk Inklusi

Tekanan inklusi (bar) Temperatur saturasi (°C)	150	160	170	180	190	200
30	94,37%	96,08%	90,41%	87,36%	80,16%	72,45%
35	92,66%	99,43%	92,14%	87,91%	86,13%	85,87%
40	88,02%	84,13%	82,71%	78,32%	82,00%	77,77%
45	88,85%	89,34%	87,36%	87,13%	76,74%	71,59%
50	96,29%	91,72%	86,40%	81,32%	85,34%	77,26%

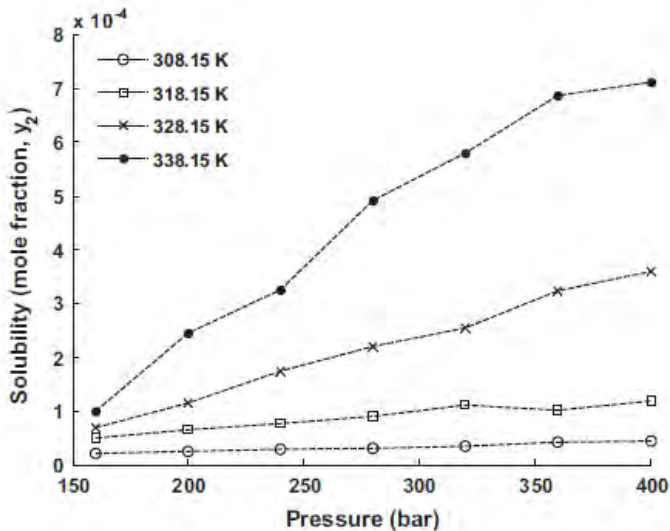
Dari Tabel IV.3.1 hasil perolehan efisiensi *drug loading* didapatkan persentase tertinggi pada temperatur saturasi air 35 °C dengan tekanan inklusi 160 bar sebesar 99,43% dan persentase terendah pada temperatur saturasi air 45 °C dengan tekanan inklusi 200 bar sebesar 71,59%. Pola persentase *drug loading* terhadap tekanan inklusi dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar IV.3.1 Persentase *Drug Loading* Terhadap Tekanan Inklusi

Persentase *drug loading* dari produk hasil inklusi yang didapat cenderung naik dan kemudian menurun dengan meningkatnya temperatur saturasi air yang digunakan. Pada temperatur saturasi air 40 °C didapatkan persentase *drug loading* yang paling rendah.

Tekanan inklusi juga berpengaruh terhadap perolehan kembali ketoprofen yang ditunjukkan dengan karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-vis. Gambar IV.3.1 menunjukkan pola persentase *drug loading* yang semakin menurun dengan bertambahnya tekanan inklusi. Bertambahnya tekanan juga berarti bertambahnya densitas CO₂ superkritik yang berada di dalam sistem proses inklusi. Semakin besar densitas CO₂ superkritik maka semakin besar kemampuan CO₂ superkritik sebagai pelarut yang mengakibatkan terlarutnya ketoprofen ke dalam CO₂ superkritik.



Gambar IV.3.2 Kelarutan Ketoprofen Dalam CO₂ Superkritik terhadap Tekanan

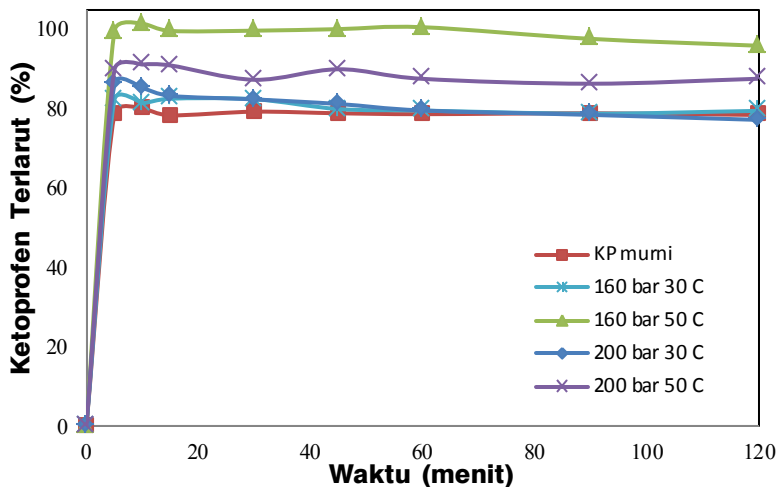
(Mehdi, 2012)

Mehdi, dkk (2012) mengatakan bahwa kelarutan dari ketoprofen dalam CO₂ superkritik (mol ketoprofen/mol CO₂

superkritis) akan semakin meningkat dengan bertambahnya tekanan yang digunakan. Tren pada Gambar IV.3.2 dapat menjelaskan hasil penelitian ini bahwa dengan bertambahnya tekanan inklusi yang digunakan maka ketoprofen yang terlarut dalam CO₂ superkritis akan semakin besar yang berakibat hilangnya ketoprofen yang terlarut dalam CO₂ superkritis pada saat dilakukannya dekompresi sehingga perolehan hasil *drug loading* menunjukkan tren yang menurun dengan bertambahnya tekanan inklusi.

IV.4. Karakterisasi Produk Inklusi Berdasarkan Hasil Uji *Drug Release*

Uji *Drug Release* dilakukan untuk mengetahui performa laju disolusi dari kompleks inklusi ketoprofen - β -cyclodextrin dibandingkan dengan laju disolusi dari ketoprofen murni. *Drug release* dilakukan dengan cara melarutkan produk inklusi ke dalam larutan *buffer phosphate* dengan pH 7,4 dan dijaga pada temperatur 37 °C. Kondisi ini dijaga untuk menyesuaikan dengan kondisi pH dan temperatur dalam tubuh. Uji *drug release* untuk ketoprofen murni didapatkan persentase terlarut sebesar 78,78% setelah 45 menit. Persentase ketoprofen terlarut dengan nilai tertinggi sebesar 99,98% pada kondisi temperatur saturasi air 50 °C dengan tekanan inklusi 160 bar sedangkan persentase ketoprofen terlarut dengan nilai terendah sebesar 79,85% pada kondisi temperatur saturasi air 30 °C dengan tekanan inklusi 160 bar setelah 45 menit.



Gambar IV.4.1 Persentase Ketoprofen Terlarut terhadap Waktu Disolusi

Pada sub-bab sebelumnya sudah dibahas bahwa temperatur saturasi air dan tekanan inklusi memiliki pengaruh tersendiri terhadap karakteristik kompleks inklusi ketoprofen - β -cyclodextrin yang terbentuk. Gambar IV.4.1 menunjukkan bahwa semakin besar temperatur saturasi air, laju disolusi ketoprofen akan semakin cepat. Temperatur saturasi air berpengaruh terhadap banyaknya H_2O yang larut dalam CO_2 superkritik dan digunakan pada proses pembentukan kompleks inklusi dan akan meningkatkan *wettability* dari kompleks inklusi yang terbentuk yang akan berdampak pada peningkatan laju disolusi obat (Uekama, 1999).

Pengaruh tekanan inklusi terhadap kinerja disolusi kompleks inklusi dapat terlihat dari rasio β -cyclodextrin dengan ketoprofen pada produk inklusi. Tekanan inklusi 200 bar memiliki laju disolusi yang lebih rendah daripada 160 bar dikarenakan berkurangnya *drug loading* dari ketoprofen yang diakibatkan oleh kelarutan ketoprofen dalam CO_2 superkritik seperti yang telah dibahas pada sub-bab IV.3. Persentase *drug loading* yang rendah

akan berakibat pada rasio *β -cyclodextrin* yang lebih besar daripada ketoprofen sehingga keefektifan obat akan berkurang (Uekama, 1999).

Tabel IV.4.1 Hasil Penentuan Laju Disolusi Kompleks Inklusi Ketoprofen - *β -Cyclodextrin* Setelah 45 Menit

Kondisi Operasi		Ketoprofen terlarut (%)	Syarat Farmakope (%)	Kesimpulan
Tekanan inklusi (bar)	Temperatur saturasi air (°C)			
160	30	79,85	70,00	+
160	50	99,98	70,00	+
200	30	81,12	70,00	+
200	50	89,87	70,00	+

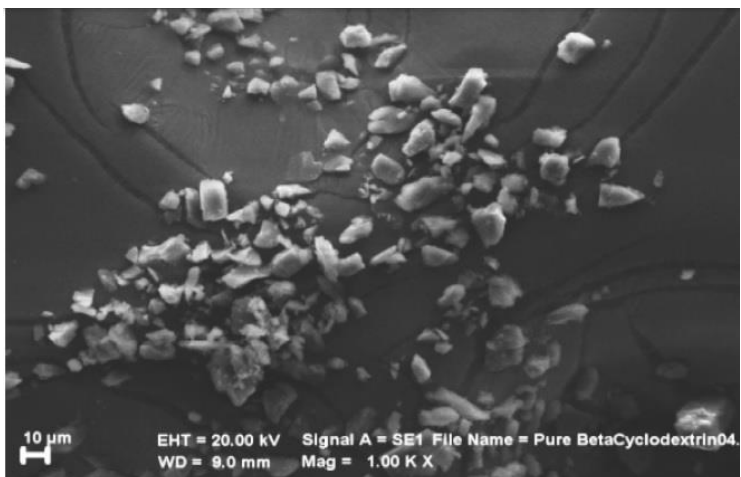
Keterangan : (+) memenuhi syarat

(-) tidak memenuhi syarat

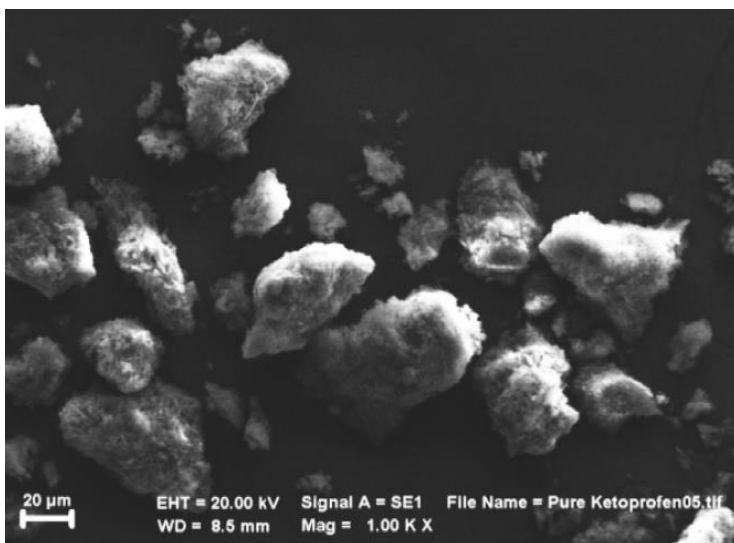
Dari hasil tabel di atas dapat diketahui bahwa produk hasil pembentukan kompleks inklusi telah memenuhi syarat yang ditetapkan oleh *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia* dalam katalog kesehatan *Farmakope Indonesia* (2014) yaitu dengan laju disolusi minimum 70% ketoprofen terlarut setelah 45 menit.

IV.5. Karakterisasi Produk Inklusi Berdasarkan Hasil Uji SEM

Uji *Scanning Electron Microscope* (SEM) digunakan untuk mengetahui morfologi fisik dari partikel yang diamati. Dalam penelitian ini partikel yang dianalisa menggunakan SEM adalah ketoprofen murni, *β -cyclodextrin* murni, produk inklusi dengan kondisi operasi tekanan inklusi 160 bar dan 200 bar pada temperatur saturasi 30 °C dan 50 °C.



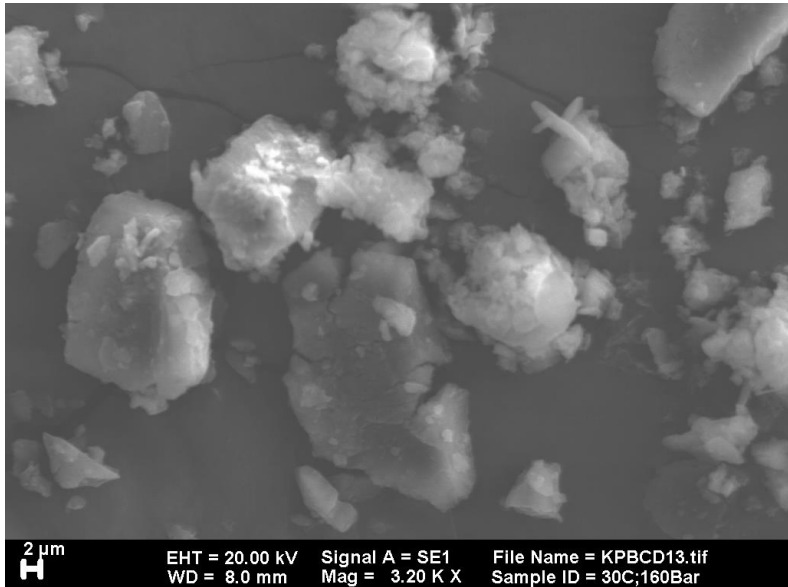
(a)



(b)

Gambar IV.5.1 Hasil Analisa SEM (a) β -Cyclodextrin Murni dan (b) Ketoprofen Murni dengan Perbesaran 1000x

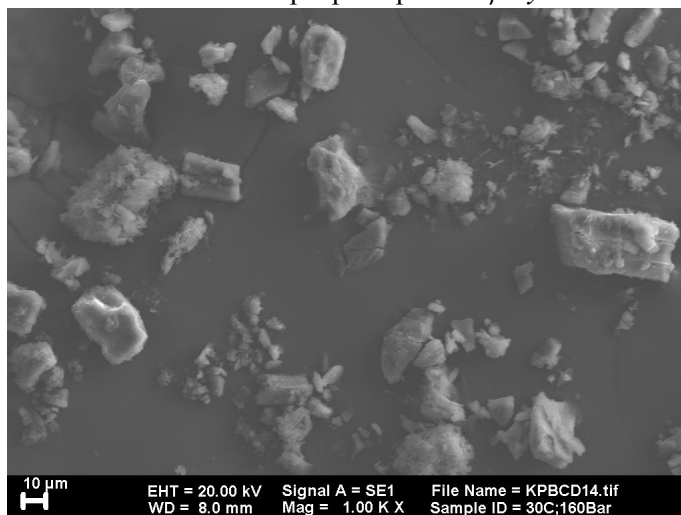
Partikel *β -cyclodextrin* murni memiliki permukaan yang halus dan ukuran partikel yang lebih kecil dari pada partikel ketoprofen murni yang digunakan pada penelitian ini. Terlihat pada Gambar IV.5.1 (b) partikel ketoprofen murni memiliki serabut yang terlihat pada permukaan. Setelah dilakukannya proses inklusi, analisa SEM dari produk inklusi dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



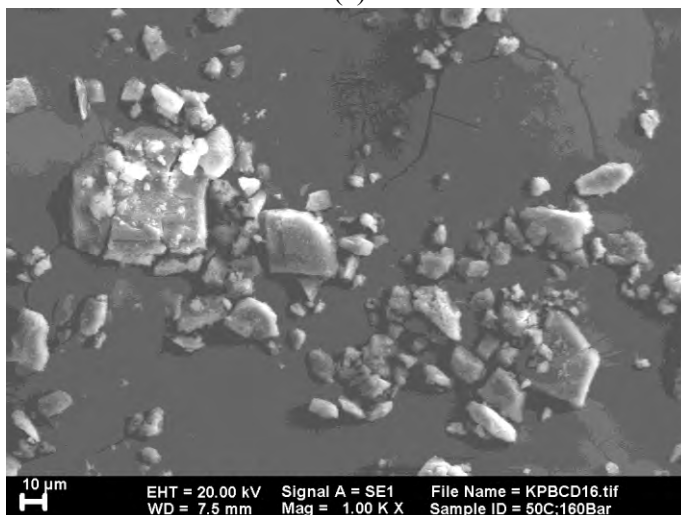
Gambar IV.5.2 Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Kondisi Operasi Tekanan Inklusi 160 bar dengan Temperatur Saturasi 30 °C dengan Perbesaran 3200x

Partikel *β -cyclodextrin* pada produk inklusi terlihat memiliki *cracking* yang dapat disebabkan karena adanya kandungan air yang terlarut dalam CO_2 superkritis yang digunakan (Bounaceur, 2006). Pada sekeliling partikel *β -cyclodextrin* terdapat partikel yang lebih kecil menyerupai serabut yang mana adalah partikel dari ketoprofen seperti yang ada pada Gambar IV.5.1 (b). Terlihat pada Gambar IV.5.2 bahwa partikel ketoprofen sudah tidak

teraglomerasi seperti pada morfologi ketoprofen murni namun tersebar merata dan menempel pada partikel β -cyclodextrin.



(a)



(b)

Gambar IV.5.3 Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Kondisi Operasi Tekanan Inklusi 160 bar (a) Temperatur Saturasi 30 °C dan (b) Temperatur Saturasi 50 °C dengan Perbesaran 1000x

Pada Gambar IV.5.3 ingin mengetahui pengaruh kadar air yang terlarut dalam CO₂ superkritis terhadap morfologi produk inklusi yang dihasilkan. Temperatur saturasi 30 °C memiliki kadar air terlarut dalam CO₂ superkritis yang lebih rendah dibandingkan dengan temperatur saturasi 50 °C yang dapat dilihat pada Tabel D.1. Partikel ketoprofen pada Gambar IV.5.3 (a) terlihat tidak merata apabila dibandingkan dengan Gambar IV.5.3 (b). Dilihat dari *cracking* pada partikel β -cyclodextrin, Gambar IV.5.3 (b) memiliki *cracking* yang lebih banyak daripada Gambar IV.5.3 (a) sehingga memungkinkan lebih banyak partikel ketoprofen yang terinklusi hingga ke bagian dalam *cracking* dari β -cyclodextrin yang didukung juga dari hasil uji *drug release* yang menunjukkan bahwa pada kondisi temperatur saturasi 50 °C memiliki persentase *drug release* yang lebih tinggi daripada temperatur saturasi 30 °C.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

V.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil beberapa kesimpulan sebagai berikut :

1. Kadar air terlarut berpengaruh terhadap pembentukan kompleks inklusi. Kompleks inklusi ketoprofen – β -cyclodextrin dapat dihasilkan menggunakan CO₂ superkritis dengan % kompleksasi antara 90,45% - 100%. Penambahan kadar air terlarut akan meningkatkan presentasi kompleks inklusi yang terbentuk namun penambahan lebih lanjut pada kondisi temperatur saturasi 50 °C akan menurunkan persentase kompleks inklusi yang terbentuk.
2. Kadar air terlarut berpengaruh terhadap karakteristik kinerja kompleks inklusi ketoprofen – β -cyclodextrin yang terbentuk. Uji *drug release* pada rentang persentase ketoprofen terlarut sebesar 79,85%-99,98%. Semakin tinggi kadar air terlarut dalam CO₂ superkritis maka persentase *drug release* akan semakin besar.

V.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji analisa kandungan air di dalam karbondioksida superkritis agar dapat diketahui jumlah akurat dari kadar air yang terlarut dalam karbondioksida superkritis.
2. Perlu dilakukan kajian lebih dalam tentang termodinamika pembentukan kompleks inklusi dari ketoprofen – β -cyclodextrin.
3. Perlu adanya studi lebih lanjut mengenai properti fisik dan kimia dari kompleks inklusi ketoprofen – β -cyclodextrin yang dihasilkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad Khan,N., Durakshan,M., “Cyclodextrin: An Overview”, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Kashmir, India, (2013)
- Arida, A.I., Moawia M., Al-Tabakha, “Encapsulation of Ketoprofen for Controlled Drug Release”, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, **66**,48-54 (2007)
- Bradea Otilia, Iren Kacso,” Complexation of Amlodipine Besylate with β -Cyclodextrin”, Acta Chim. Slov 59, 18-23:2012
- Bounaceur, A., Rodier, E., Fages, J., “Maturation of Ketoprofen/ β -Cyclodextrin Mixture With Supercritical Carbon Dioxide”, J. of Supercritical Fluids, **41**, 429 -439 (2007)
- Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, “Farmakope Indonesia Edisi V”, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, (2014)
- Giordano, *et al*, ”Process for Preparation of Inclusion Compounds between a Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug and β -Cyclodextrin by Microwave Treatment” United States Patent, (2011)
- Hizir, Mustafa S., “Basic Principles of Supercritical Fluid Chromatography and Supercritical Fluid Extraction”, Connexions Module, (2013)
- Hugh, M.A., V.J. Krukons., “Supercritical Fluid Extraction, Principles and Practice, 2nd ed.”, Butterworth-Heinemann (1986)
- Kusuma, R., “Peningkatan Pelarutan dan Laju Disolusi Indometacin dalam Kompleks Inklusi Hidrosipropil- β -Cyclodextrin”, Fakultas Farmasi, UNAIR, Surabaya, (2008)

- Mehdi Ahmadi Sabegh, Hamid Rajae, “Solubility of ketoprofen in supercritical carbon dioxide”, *Journal of Supercritical Fluids* (2012)
- Rantakyla, M., “Particle Production by Supercritical Antisolvent Processing Techniques”, *Plant Design Report Series*, (2004)
- Salari, H., Hassanzadeh, H., Gerami, S., “On Estimating the Water Content of CO₂ in Equilibrium with Formation Brine”, IOR Research Institute, National Iranian Oil Company, (2008)
- Savjani T Ketan, Anuradha K Gajjar, Jignasa K Savjani, “Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques”, *International Scholarly Research Network Pharmaceutics*, (2012)
- Schetchikova, Nataliya. “Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)”, *Journal of the American Chiropractic Association* March Edition, (2009)
- Siska dan Nur, “Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen - β -Cyclodextrin dengan Menggunakan Karbondioksida Superkritis”, ITS, (2014)
- Sukmadjaja Asyarie, Soendani Noerono S, Revi Yenti, “Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen dalam β -Cyclodextrin terhadap laju Disolusi Ketoprofen”, *Majalah Kedokteran Indonesia*, (2007)
- Uekama, K., Hirayama, F., “Cyclodextrin-based Controlled Drug Release System”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, (1999)
- Van Hees, Geraldine Piel, “Application of Supercritical Carbon Dioxide for the Preparation of a Piroxicam- β -Cyclodextrin Inclusion Compound”, *Pharmaceutical Research*, Vol 16, No. 12, (1999)
- Wagner, W., Span, R., “A New Equation of State for Carbon Dioxide Covering the Fluid Region from the Triple-Point Temperature to 1100 K at Pressures up to 800 Mpa”, *Journal of Physical Chemistry*, (1996)

- Wahab, Megawati, Sunarto, "Teknik Analisa Termal Polimer dengan Menggunakan Metode Differential Scanning Calorimetry (DSC)", Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Haluoleo Kendari, 2010
- Yeo S.D., Kiran E., "Formation of Polymer Particle with Supercritical Fluids: a Review", J. of Supercritical Fluids, **34**:287-308, (2005)

APENDIKS A

PERHITUNGAN ANALISA *DRUG LOADING*

1. Perhitungan Analisa *Drug Loading* Kompleks Inklusi Ketoprofen – β -cyclodextrin

➤ Kalibrasi

Untuk mendapatkan konsentrasi ketoprofen dalam larutan media etanol-aquadest dengan perbandingan volume 1:1 sebesar 5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 $\mu\text{g/mL}$, dilakukan pengenceran awal :

Massa ketoprofen awal = 10 mg

Dilakukan penambahan etanol-aquadest sampai dengan volume total 10 mL

Maka didapatkan $M_0 = 1 \text{ mg/mL}$

Dilakukan 2 kali pengenceran kembali dengan cara sebagai berikut :

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,1 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 5 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,005 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 0,5 \text{ mL}$$

Jadi diambil 0,5 mL larutan 0,1 mg/mL dan dilakukan penambahan etanol-aquadest sampai dengan volume total 10 mL.

- Konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,01 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 15 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$\begin{array}{l} V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,015 \text{ mg/mL} \\ V_0 = 1,5 \text{ mL} \end{array}$$

- Konsentrasi 20 µg/mL

$$\begin{array}{l} V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1 \\ V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,02 \text{ mg/mL} \\ V_0 = 2 \text{ mL} \end{array}$$

- Konsentrasi 25 µg/mL

$$\begin{array}{l} V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1 \\ V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,025 \text{ mg/mL} \\ V_0 = 2,5 \text{ mL} \end{array}$$

- Konsentrasi 30 µg/mL

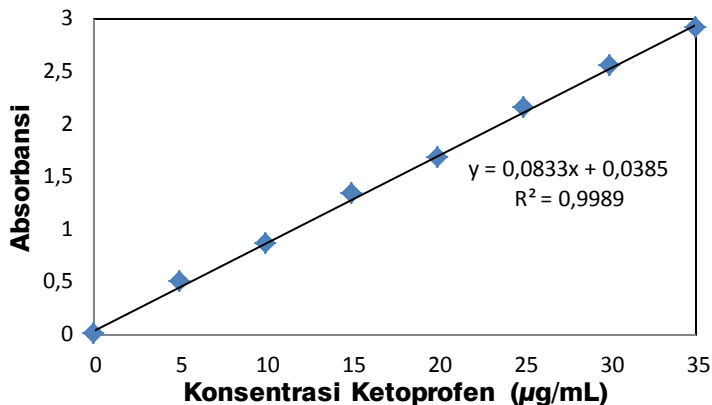
$$\begin{array}{l} V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1 \\ V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,03 \text{ mg/mL} \\ V_0 = 3 \text{ mL} \end{array}$$

- Konsentrasi 35 µg/mL

$$\begin{array}{l} V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1 \\ V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,035 \text{ mg/mL} \\ V_0 = 3,5 \text{ mL} \end{array}$$

Dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis, menentukan panjang gelombang yang digunakan dengan rentang 200-300 nm dan didapatkan panjang gelombang maksimum sebesar 206 nm.

Didapatkan kurva kalibrasi di dalam larutan etanol-aquadest (1:1) sebagai berikut :



Gambar A.1 Kurva kalibrasi ketoprofen didalam larutan etanol-aquadest 1:1

➤ **Penimbnagan sampel kompleks inklusi Ketoprofen - β -cyclodextrin**

Contoh : komposisi 1:5

18 mg sampel ketoprofen - β -cyclodextrin \approx 3 mg ketoprofen dalam sampel ketoprofen - β -cyclodextrin

18 mg sampel diencerkan 100x untuk mendapatkan konsentrasi ketoprofen dalam sampel sebesar 0,03 mg/mL.

Massa sampel ketoprofen - β -cyclodextrin awal = 18 mg

Massa sampel ketoprofen = 3 mg

Dilakukan penambahan etanol-aquadest sampai dengan volume total 10 mL

Asumsi : Penambahan etanol-aquadest tidak dipengaruhi jumlah β -cyclodextrin dikarenakan hanya ketoprofen yang ditinjau, maka :

$$M_0 = \frac{3 \text{ mg}}{10 \text{ mL}} = 0,3 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,3 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,03 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1 \text{ mL}$$

Jadi diambil 1 mL larutan 0,3 mg/mL dan dilakukan penambahan etanol-aquadest hingga volume total 10 mL untuk mendapatkan larutan dengan konsentrasi 30 µg/mL.

➤ **Perhitungan perolehan kembali ketoprofen**

Contoh : komposisi berat 1:5 temperatur saturasi 50 °C tekanan inklusi 150 bar.

Dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 206 nm didapatkan absorbansi sebesar 2,4854.

Dari kurva kalibrasi ketoprofen di dalam larutan etanol-aquadest (1:1), didapatkan persamaan :

$$y = 0,0844 x + 0,0474$$

dimana y = absorbansi

x = konsentrasi (µg/mL)

Maka didapatkan harga $x = 28,8863 \text{ µg/mL}$

Banyaknya ketoprofen dalam sampel

$$= 28,8863 \text{ µg} \times 100 = 2888,63 \text{ µg} = 2,88863 \text{ mg}$$

efisiensi drug loading (%)

$$= \frac{\text{actual drug loading } \left(\%, \frac{w}{w} \right)}{\text{theoretical drug loading } \left(\%, \frac{w}{w} \right)} \times 100\%$$

$$\begin{aligned} \text{efisiensi drug loading } (\%) &= \frac{2,88863 \text{ mg}}{3 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 96,29\% \end{aligned}$$

APENDIKS B

PERHITUNGAN ANALISA *DRUG RELEASE*

1. Perhitungan Analisa *Drug Loading* Kompleks Inklusi Ketoprofen – β -Cyclodextrin

➤ Kalibrasi

Untuk mendapatkan konsentrasi ketoprofen dalam larutan media *buffer phosphate* pH 7,4 sebesar 5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 $\mu\text{g/mL}$, dilakukan pengenceran awal :

Massa ketoprofen awal = 10 mg

Dilakukan penambahan *buffer phosphate* sampai dengan volume total 10 mL

Maka didapatkan $M_0 = 1 \text{ mg/mL}$

Dilakukan 2 kali pengenceran kembali dengan cara sebagai berikut :

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,1 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 5 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,005 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 0,5 \text{ mL}$$

Jadi diambil 0,5 mL larutan 0,1 mg/mL dan dilakukan penambahan *buffer phosphate* pH 7,4 sampai dengan volume total 10 mL.

- Konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,01 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 15 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$\begin{array}{l} V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,015 \text{ mg/mL} \\ V_0 = 1,5 \text{ mL} \end{array}$$

- Konsentrasi 20 µg/mL

$$\begin{array}{l} V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1 \\ V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,02 \text{ mg/mL} \\ V_0 = 2 \text{ mL} \end{array}$$

- Konsentrasi 25 µg/mL

$$\begin{array}{l} V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1 \\ V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,025 \text{ mg/mL} \\ V_0 = 2,5 \text{ mL} \end{array}$$

- Konsentrasi 30 µg/mL

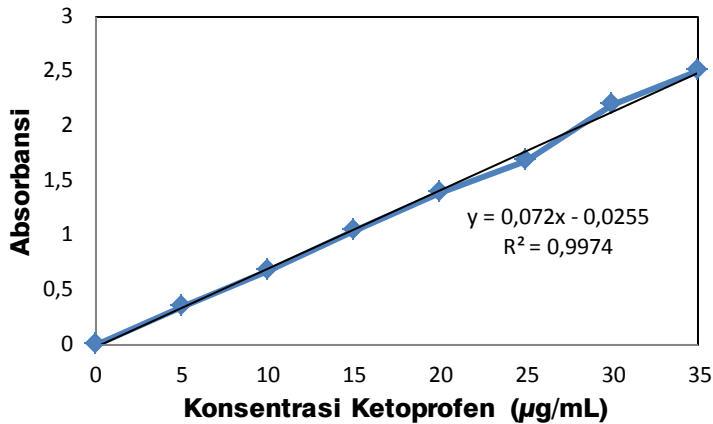
$$\begin{array}{l} V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1 \\ V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,03 \text{ mg/mL} \\ V_0 = 3 \text{ mL} \end{array}$$

- Konsentrasi 35 µg/mL

$$\begin{array}{l} V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1 \\ V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,035 \text{ mg/mL} \\ V_0 = 3,5 \text{ mL} \end{array}$$

Dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis, menentukan panjang gelombang yang digunakan dengan rentang 200-300 nm dan didapatkan panjang gelombang maksimum sebesar 207 nm.

Didapatkan kurva kalibrasi ketoprofen di dalam larutan *buffer phosphate* pH 7,4 sebagai berikut



Gambar B.1 Kurva Kalibrasi Ketoprofen didalam Larutan *Buffer Phosphate* pH 7,4

➤ **Penimbangan sampel kompleks inklusi Ketoprofen - β -Cyclodextrin**

Contoh : komposisi 1:5

60 mg sampel kompleks inklusi ketoprofen - β -cyclodextrin \approx 10 mg ketoprofen dalam sampel kompleks inklusi.

Massa sampel kompleks inklusi ketoprofen - β -cyclodextrin
= 60 mg

Massa sampel ketoprofen
= 10 mg

Volume *buffer phosphate* pH 7,4
= 600 ml

Asumsi : Penambahan *buffer phosphate* pH 7,4 tidak dipengaruhi jumlah β -cyclodextrin dikarenakan hanya ketoprofen yang ditinjau, maka :

$$M = \frac{10 \text{ mg}}{600 \text{ ml}} = 0,01667 \text{ mg/ml}$$

➤ **Perhitungan drug release (%)**

Contoh : komposisi 1:5 temperatur saturasi air 50 °C dengan tekanan inklusi 200 bar.

Dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 207 nm didapatkan absorbansi pada menit ke-5 sebesar 1,051.

Dari kurva kalibrasi ketoprofen di dalam larutan *buffer phosphate* pH 7,4, didapatkan persamaan :

$$y = 0,072 x - 0,0255$$

dimana y = absorbansi

x = konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)

Maka didapatkan harga $x = 14,95 \mu\text{g/ml} = 0,01495 \text{ mg/ml}$

Jadi,

$$\text{Drug release (\%)} = \frac{0,01495 \text{ mg/ml}}{0,01667 \text{ mg/ml}} \times 100\% = 89,7 \%$$

Koreksi dengan rumus turunan Wurster pada menit 10, 15, 30, 45, 60, 90 dan 120.

$$C_n = C'_n + \frac{10}{600} \sum_{s=1}^{n-1} C_s$$

Dengan :

C_n = kadar ketoprofen sebenarnya setelah dikoreksi (mg/ml)

C'_n = kadar ketoprofen yang terbaca pada spektrofotometer UV-Vis (mg/ml)

C_s = kadar ketoprofen yang terbaca dari sampel sebelumnya (mg/ml)

Pada menit ke-10 :

$$C'_n = 14,93 \mu\text{g/ml} = 0,01493 \text{ mg/ml}$$

$$C_s = 14,95 \mu\text{g/ml} = 0,01495 \text{ mg/ml}$$

Maka :

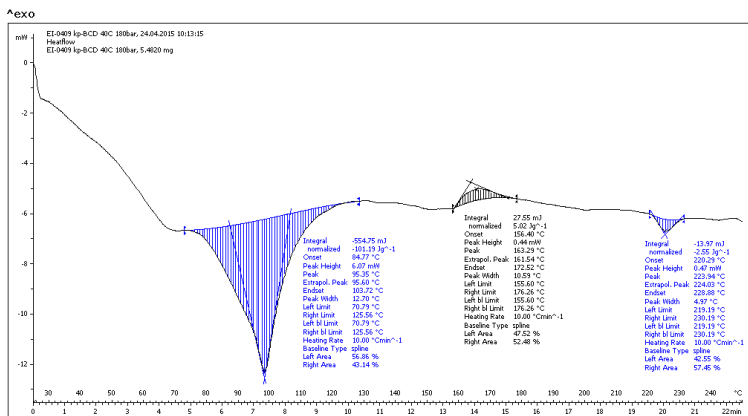
$$C_n = 0,01493 \frac{\text{mg}}{\text{ml}} + \frac{10}{600} \times 0,01495$$

$$C_n = 0,01518 \text{ mg/ml}$$

Jadi pada menit ke-10 :

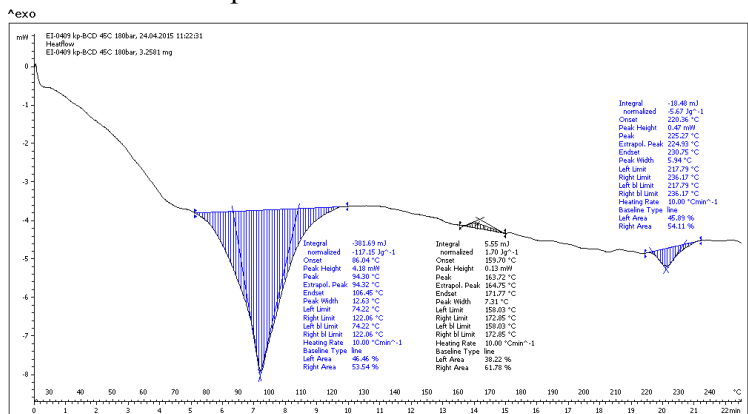
$$\text{Drug release (\%)} = \frac{0,01518 \text{ mg/ml}}{0,01667 \text{ mg/ml}} \times 100\% = 91,06\%$$

C-1



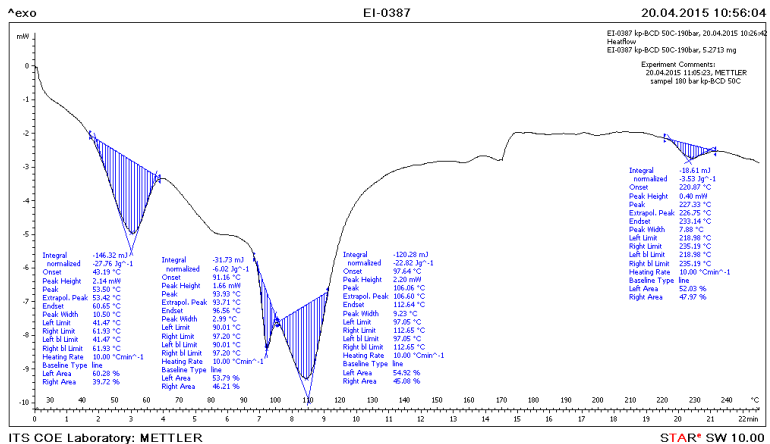
ITS COE Laboratory: METTLER STAR[®] SW 10.00

Gambar C.3 Pola DSC (Differential Scanning Calorimetry)
kompleks inklusi ketoprofen – β -cyclodextrin pada 180 bar
temperatur saturasi 40 °C



ITS COE Laboratory: METTLER STAR[®] SW 10.00

Gambar C.4 Pola DSC (Differential Scanning Calorimetry)
kompleks inklusi ketoprofen – β -cyclodextrin pada 180 bar
temperatur saturasi 45 °C



Gambar C.5 Pola DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) kompleks inklusi ketoprofen – β -cyclodextrin pada 180 bar temperatur saturasi 50 °C

Contoh : menghitung % kompleksasi pada tekanan 180 bar temperatur saturasi 50 °C

Dari grafik hasil DSC di atas, perubahan enthalpy didapatkan dari nilai *normalized* pada *peak melting point* ketoprofen.

Perubahan entalpi peleburan (*heat of fusion*) pada ketoprofen murni (ΔH_m^{kp}) = -105,01 J/g

Perubahan entalpi peleburan (*heat of fusion*) pada ketoprofen setelah terbentuknya kompleks inklusi ($\Delta H_m^{produkt}$) = - 6,02 J/g

Sehingga didapatkan % kompleksasi sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \% \text{ kompleksasi} &= \left(1 - \frac{\Delta H_m^{\text{produkt}}}{\Delta H_m^{KP}} \right) \times 100\% \\ &= \left(1 - \frac{-6,31}{-105,01} \right) \times 100\% \\ &= 94,27\% \end{aligned}$$

Keterangan :

ΔH_m^{kp} = perubahan entalpi peleburan (*heat of fusion*)
pada ketoprofen murni (J/g)

ΔH_m^{produk} = perubahan entalpi peleburan (*heat of fusion*)
pada ketoprofen setelah terbentuknya
kompleks inklusi (J/g)

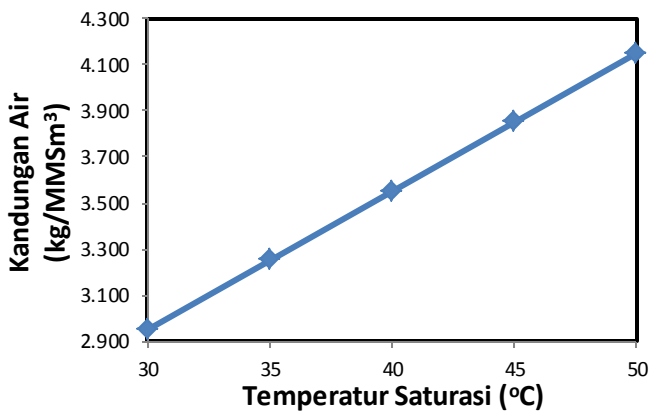
APENDIKS D

KADAR H₂O DI DALAM CO₂ TERHADAP TEMPERATUR SATURASI AIR

Kadar H₂O dalam CO₂ dapat dilihat pada Tabel D.1 yang merupakan hasil interpretasi dari penelitian yang telah dilakukan oleh Salari (2008). Tren kenaikan kadar H₂O dalam CO₂ terhadap kenaikan temperatur saturasi air dapat dilihat pada Gambar D.1.

Tabel D.1 Kelarutan Air dalam Karbondioksida pada Tekanan 130 bar dan Berbagai Temperatur

Temperatur Saturasi (°C)	Kandungan Air (kg/MMSm ³)
30	2.950
35	3.250
40	3.550
45	3.850
50	4.150



Gambar D.1 Kelarutan Air dalam Karbondioksida pada Tekanan 130 bar dan Berbagai Temperatur

BIODATA PENULIS



Joshua Goenawan

Penulis dilahirkan di Surabaya pada tanggal 3 Oktober 1992, merupakan anak pertama dari dua bersaudara. Penulis telah menempuh pendidikan formal diantaranya SD kr. Petra 10, Surabaya, SMP kr. Petra 1, Surabaya, SMA kr. Petra 1, Surabaya, S1 Teknik Kimia FTI-ITS, Surabaya. Selama masa perkuliahan penulis aktif mengikuti kegiatan organisasi mahasiswa Himpunan Teknik Kimia FTI-ITS (HIMATEKK FTI-ITS) sebagai staff

Public Relations and Communication Department pada tahun 2012 dan sebagai head of Public Relations and Communication Department pada tahun 2013. Penulis juga aktif mengikuti beberapa pelatihan yang diadakan oleh ITS. Penulis juga pernah melaksanakan kerja praktek di PT. Semen Tonasa di Biringere, Pangkep, Sulawesi Selatan.

Email : goenawank51@gmail.com